

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1957

N° 404

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

LE RUDULIER JEAN-LOUP

Né le 12 Avril 1930 à Pabu (Côtes-du-Nord)

Présentée et soutenue publiquement le 16 Mai 1957

**Contribution à l'Étude du Métabolisme
des Opacifiants Biliaires à l'aide de
l'acide α (Triiodo 2-4-6 Phenoxy)
Butyrique marqué par l'Iode 131**

Président de Thèse : M. le Professeur André LEMAIRE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du candidat : LE RUDULIER.

Prénom : Jean-Loup.

Date de la soutenance : 16 mai 1957.

Thèse n° 404.

1

LE RUDULIER (Jean-Loup)
Contribution à l'étude du métabolisme des opacifiants biliaires à l'aide de l'acide α (triiodo 2-4-6 phénoxy) butyrique marqué par l'iode 131. — R. Marchand, imprimeur, Paris 1957, in-8 raisin, 88 pages, 11 planches.

Th. méd., Paris 1957, N° 404.

2

LE RUDULIER (Jean-Loup)
Contribution à l'étude du métabolisme des opacifiants biliaires à l'aide de l'acide α (triiodo 2-4-6 phénoxy) butyrique marqué par l'iode 131. — R. Marchand, imprimeur, Paris 1957, in-8 raisin, 88 pages, 11 planches.

Th. méd., Paris 1957, N° 404.

3

LE RUDULIER (Jean-Loup)
Contribution à l'étude du métabolisme des opacifiants biliaires à l'aide de l'acide α (triiodo 2-4-6 phénoxy) butyrique marqué par l'iode 131. — R. Marchand, imprimeur, Paris 1957, in-8 raisin, 88 pages, 11 planches.

Th. méd., Paris 1957, N° 404.

4

LE RUDULIER (Jean-Loup)
Contribution à l'étude du métabolisme des opacifiants biliaires à l'aide de l'acide α (triiodo 2-4-6 phénoxy) butyrique marqué par l'iode 131. — R. Marchand, imprimeur, Paris 1957, in-8 raisin, 88 pages, 11 planches.

Th. méd., Paris 1957, N° 404.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1957

N° 404

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

LE RUDULIER JEAN-LOUP

Né le 12 Avril 1930 à Pabu (Côtes-du-Nord)

Présentée et soutenue publiquement le 16 Mai 1957

**Contribution à l'Étude du Métabolisme
des Opacifiants Biliaires à l'aide de
l'acide α (Triiodo 2-4-6 Phenoxy)
Butyrique marqué par l'Iode 131**



Président de Thèse : M. le Professeur André LEMAIRE

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Bénard (H.), Brocq (P.), Cadenat, Carnot, Chabrol, Champy, Chevassu, Debré (R.), Delbet, Donzelot, Gastinel, Guillaïn, Halphen, Harvier, Laroche (G.), Laubry, Lemaître, Lévy-Solal, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mondor, Mulon. Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié, Sézary, Tanon, Velter.

Doyen : Léon Binet, membre de l'Institut.

Assesseur : Jean Verne.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	JEAN-BERNARD
Chimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Cliniques chirurgicales {	Hôtel-Dieu MENEGAUX
	Beaujon SICARD (A.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
	Cochin QUENU (J.)

Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)	
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)	
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire ..	de GAUDART- D'ALLAINES	
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire.	MONOD (R.)	
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)	
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)	
Clinique de puériculture	LELONG (M.)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)	
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)	
Clinique des maladies des enfants	CATHALA	
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)	
Clinique gynécologique	FUNCK- BRENTANO (P.)	
Cliniques médicales {	Hôtel-Dieu	BARIETY (N.)
	Bichat	JUSTIN-BESANÇON
	Cochin	MOREAU (R.)
	Broussais	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY	
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY- RADOT (L.)	

Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Cliniques obstétricales {	LANTUEJOUL (P.)
Tarnier	LACOMME (M.)
Baudelocque ...	VARANGOT
Port-Royal	
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique physio-pathologique des problè- mes alimentaires	HAMBURGER
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIE
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médi- cale	GALLIARD (M.)
Pathologie chirurgicale	N...
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée ..	LENEGRE (J.)

Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel) .	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	DECOURT
Pathologie et thérapeutique générales ..	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	N...

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie	{	DELMAS (A.) pr. s. ch. DEBEYRE (J.) OLIVIER CABROL (C.)
Anatomie pathologique	{	GAUTHIER-VILLARD (M ^{lle} P.) pr. s. ch. BUSSE (F.) GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	{	NEVOT (A.) CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	{	ETTORI (J.) pr. s. ch. N... N...

Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (F.)
Embryologie	TUCHMANN
Histologie	N...
	N...
	N...
Hydrologie	CORNET
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch.
	DEPARIS (M.) pr. s. ch.
Maladies infectieuses	BASTIN
Médecine légale et du travail	DEROBERT (L.) pr. s. ch.
	GAULTIER (M.)
	HADENGUE (A.)
	ALBAHARY
Neurochirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE
Obstétrique	GRASSET (J.)
	LEPAGE (F.)
	MERGER (R.)
	MORIN (P.)
	RAVINA (J.)
	ROBEY (M.)
	LE LORIER
Ophtalmologie	DESVIGNES (P.)
	BREGEAT
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie	AUBRY (M.)
	MADURO (R.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
	N...

Pathologie chirurgicale

ABOULKER (P.)
BAUMANN (J.)
GOSSET (J.)
LAURENCE (C.)
LORTAT-JACOB (J.)
OLIVIER (Cl.)
POILLEUX (F.)
VERNE (J.-M.)
DUBOST
MATHEY
FLABEAU
CAUCHOIX
FAUREL
BARCAT
GERMAIN
THOMERET

Pathologie expérimentale

{ LOEPER (M.)
MAURICE

Pathologie médicale

BOUDIN (G.)
CASTAIGNE (F.)
CONTE (M.)
DOMART (A.)
LAMOTTE (M.)
LAROCHE (Cl.)
MILLIEZ (P.)
PEQUIGNOT (H.)
PERRAULT (M.)
RAMBERT (P.)
THIEFFRY (St.)
TURIAF (J.)
BRICAIRE
ROYER
BRISAUD
DEROT
BOUVIER
MACREZ
WOLFROMM

Pédiatrie	JOSEPH (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKY (Cl.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.) pr. s. ch. LEVY (Mlle J.) pr. s. ch.
Physiologie	BARJETON (D.) pr. s. ch. PARROT (J.) pr. s. ch. DEJOURS (P.)
Physique médicale	DJOURNO (A.) pr. s. ch. GOUGEROT (L.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT
Psychiatrie infantile	MICHAUX (Z.)
Rhumatologie	DELBARRE
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.) CERNEA (P.)
Thérapeutique	CHASSAGNE
Urologie	KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.

Clinique chirurgicale	AMELINE (A.) HUGUIER (J.) LEGER (L.) PADOVANI (P.) ROUX (M.) RUDLER (J.-C.)
-----------------------	--

Clinique médicale	{	BROUET (C.)
		N...
		DREYFUS (Gilbert)
		HAGUENAU (M.) pr. s. ch.
		KOURILSKY (R.)
		MARCHAL (G.)
Clinique obstétricale	{	ECALLE (G.)
		MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique		OFFRET (G.)
Clinique urologique		COUVELAIRE (R.)

Secrétaire général de la Faculté .	M. MOREL (J.)
Secrétaire	CHARENTREUIL (Mlle G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateur	GOICHON (Mlle)	
Bibliothécaires	{	DUMAITRE (Mlle P.)
		LAURENT (Mlle H.)
		LE NOIR (M ^{lle} G.)
		QUIEVREUX (M ^{lle} E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798. l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE, A MA MERE,

A MON GRAND'PERE, LE DOCTEUR PASQUIOU,

Chevalier de la Légion d'honneur,

qui exerça pendant 51 ans la médecine

A MA SŒUR, A MON BEAU-FRERE.

A MON MAITRE,

*M. LE DOCTEUR CHARLES BIRET,
Electro-radiologiste des Hôpitaux de Rennes,*

Qui guida nos premiers pas en électro-radiologie.

*Il nous a fait bénéficier de son enseignement
tant radiologique que clinique.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde
reconnaissance et de notre respectueux attachement.*

*A NOS MAITRES DE L'ECOLE
DE MEDECINE DE RENNES,
devenue récemment Faculté de Médecine,*

en particulier :

- M. le Doyen LAMACHE,*
- M. le Professeur SAMBRON,*
- M. le Professeur Abel PELLE,*
- M. le Professeur GINESTE,*
- M. le Professeur LEROY.*

*A NOS MAITRES DE LA FACULTE
DE MEDECINE DE PARIS*

En particulier :

- M. le Professeur TURPIN,*
- M. le Professeur agrégé BOUDIN.*

A MON MAITRE, LE DOCTEUR P. PORCHER,

*Electro-radiologiste de l'Hôpital Saint-Antoine
et de l'Hôpital américain de Neuilly*

*Témoignage de gratitude pour son enseignement
de la radiologie digestive et pour la bienveillance
qu'il nous a témoignée.*

A MON MAITRE, LE DOCTEUR BACLESSE,

Chef de service de la Fondation Curie

*Qui nous a permis de suivre dans son service son
enseignement clinique et radiothérapique de la
cancérologie, en témoignage de notre profonde
reconnaissance.*

A MON MAITRE, LE DOCTEUR LEPENNETIER.

Electro-radiologiste de l'Hôpital Saint-Louis

*Qui nous a fait bénéficier de son enseignement
si vivant de l'électro-radiologie au cours de sa
consultation et des entretiens dans son service,
en témoignage de notre profonde reconnaissance.*

A MON MAITRE, LE DOCTEUR ANGAMMARE,

A MON MAITRE, LE DOCTEUR P.-L. GERARD.

Electro-radiologistes des Hôpitaux.

*A M. LE PROFESSEUR A. LEMAIRE,
Professeur de Clinique Médicale Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.*

*Qui, nous ayant accueilli dans son service, a suivi
notre travail et nous a prodigué des marques de
sympathie et d'encouragement auxquelles nous
fûmes particulièrement sensibles.*

*Qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de notre jury de thèse.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre profonde reconnaissance.*

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY DE THESE.

A M. LE DOCTEUR JEAN COTTET,

Ancien Chef de Clinique à la Faculté

*qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous
a conseillé au cours de ce travail. Nous avons été
très touché par les témoignages d'amitié qu'il nous
a si souvent prodigués. Nous lui sommes profondément
reconnaissant pour tout ce qu'il a fait pour
nous; qu'il veuille bien croire à notre respectueuse
mais bien vive amitié.*

A M. LE DOCTEUR R. LEHMANN,

Ancien Chef de Clinique à la Faculté

avec nos remerciements pour l'aide qu'il nous a apportée.

A. M. LE DOCTEUR GERARD MILHAUD,

Docteur es-Sciences,

Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur,

*qui nous a accueilli au laboratoire des Isotopes
de l'Institut Pasteur, qui nous a aidé et conseillé
tout au long de ce travail.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre bien vive
reconnaissance et de notre respectueuse amitié.*

Ainsi que :

M. JEAN-PAUL AUBERT

Docteur es-Sciences,

Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur

et

Mlle JACQUELINE MILLET,

Docteur es-Sciences.

A M. LE DOCTEUR RENE MARTIN,

Médecin-Chef de l'Hôpital Pasteur,

*Qui nous a accueilli dans son service avec beaucoup
de bienveillance et qui a bien voulu nous confier
ses malades, qu'il trouve ici l'expression de notre
bien vif remerciement.*

A M. LE DOCTEUR LOUIS MARTIN,

Assistant de l'Hôpital Pasteur.

A M. LE DOCTEUR LE CANUET,

*Chef de Laboratoire de la Faculté de Médecine,
Radiologiste de l'Hôpital Pasteur,*

*Qui a bien voulu effectuer les radiographies
indispensables à ce travail.*

A MON CAMARADE LE DOCTEUR AUSSAGE,

Assistant de Radiologie de l'Hôpital Pasteur,

En remerciement de l'aide qu'ils nous ont apportée.

A Mme LE DOCTEUR ASTRE,

A Mlle YVONNE FINAS,

A MON CAMARADE PAUL GENDRE,

En remerciement des traductions qu'ils ont effectuées.

A M. J. REDEL,

A M. J. MAILLARD,

avec nos remerciements.

MEIS et AMICIS

*TRAVAIL DU LABORATOIRE
DES ISOTOPES DE L'INSTITUT PASTEUR,
DE L'HOPITAL PASTEUR,
ET DE LA CLINIQUE MEDICALE THERAPEUTIQUE
DE L'HOPITAL SAINT-ANTOINE.*

AVANT-PROPOS

Le but de ce travail est l'étude des produits de contraste iodés biliaires dans l'organisme. Nous étudierons en particulier leur devenir dans le sang et la façon dont le sang les véhicule jusqu'aux organes d'excrétion (foie et rein).

Après une brève introduction consacrée au cycle de ces produits, nous rappellerons dans une première partie, les divers travaux parus sur leur métabolisme.

Dans une deuxième partie, nous étudierons particulièrement le devenir dans l'organisme d'un produit triiodé : l'acide α (triiodo 2-4-6 phénoxy) butyrique (1). Cette étude a été réalisée à l'aide du TPB marqué par l'iode radio-actif 1131 et repéré par le compteur de Geiger-Muller. On a suivi le produit ainsi marqué dans le foie, les voies biliaires, l'intestin, les reins et la thyroïde chez plusieurs sujets normaux, ou insuffisants hépatiques ou vésiculaires. Nous avons analysé le sérum sanguin des malades par l'électrophorèse en le décomposant dans ses diverses fractions pour localiser la fixation du produit.

(1) Nous utiliserons l'abréviation TPB pour désigner tout au long de ce travail l'acide α (triiodo 2-4-6 Phénoxy) butyrique commercialisé sous le nom de Vésipaque.

INTRODUCTION GENERALE

Il y a deux sortes de cycles de produits de contraste vésiculaire suivant leur mode d'introduction dans l'organisme : par la voie orale ou par la voie veineuse.

A. Dans le cas d'introduction par voie orale, ces produits passent par plusieurs stades :

- un stade de résorption intestinale,
- un stade sanguin de transport,
- un stade hépatique d'élimination,
- un stade biliaire de concentration,
- un stade d'évacuation intestinale,
- un stade d'évacuation rénale accessoire.

1° La phase de résorption intestinale est caractérisée par le passage des produits de la lumière intestinale dans les vaisseaux sanguins du système porte. Pour que ce passage s'effectue normalement, il est nécessaire que le produit stagne dans l'intestin, ce qui explique certains échecs d'opacification biliaire chez des malades ayant des troubles de la muqueuse. Il doit être soluble dans l'intestin pour pouvoir être résorbé par le système porte et passer ensuite dans la circulation générale.

2° La phase sanguine de transport est dominée par une notion physico-chimique « les protides du sérum absorbent la matière colorante et forment avec elle une combinaison stable — les protides sont le support de la substance de contraste dans le sang ».

On sait d'ailleurs qu'entre protides sanguins et cellules hépatiques se produisent des inter-réactions incessantes.

Nous avons, d'après L. Chevrot et ses collaborateurs, deux moyens d'étudier cette aptitude du sang à « transporter » les produits vers le foie :

a) L'étude chronologique du taux de rétention de la bromo-sulfone-phthaléine dans le sang qui, si elle est supérieure à 20 % à la 45^e minute, prohibe toute chance d'opacification vésiculaire.

b) L'étude de l'électrophorèse du sérum sanguin indiquant l'état des diverses protéines.

3° La phase hépatique des produits de contraste vésiculaire se produit au niveau de la cellule polygonale du foie. Elle correspond aux fonctions essentielles de cette cellule : anti-toxique, chromagogue

et protéido-pexique. Ces fonctions peuvent être jugées par le temps d'apparition dans la bile de la BSP ou même d'une façon plus pratique par le taux de rétention de la BSP (la rétention importante dans le sang marquant une élimination insuffisante de BSP dans la bile).

Ceci explique les échecs de l'opacification biliaire par défaut de sécrétion dans les grandes insuffisances hépatiques, les ictères, les hépatites et les cirrhoses décompensés.

4° Le temps biliaire constitue la phase radiologique proprement dite. La bile iodée sécrétée par le foie va refouler dans la vésicule grâce à la contraction du sphincter d'Oddi et la forte pression dans le cholédoque à ce moment. Ce passage est facilité par l'orientation des valvules du canal cystique.

La vésicule concentre la bile et le maximum de concentration constitue la meilleure phase pour radiographier cet organe.

La vésicule s'évacue sous l'influence des repas, et en particulier du repas gras. Le chyme gastrique arrivant dans le duodénum, déclenche la sécrétion de l'hormone duodénale : la cholécystokinine. Cette hormone provoque l'ouverture du sphincter d'Oddi et la contraction vésiculaire. C'est à ce moment qu'on obtient des images radiologiques de la voie biliaire principale.

S'il existe un obstacle à l'écoulement de la bile, on n'obtient pas d'opacification du système biliaire : c'est ce qui se produit dans le cas d'ictère par rétention.

5° Le stade d'évacuation intestinale.

La bile iodée se mêle aux matières fécales et est évacuée avec elles. Mais une partie du produit de contraste est réabsorbée par l'intestin et produit un nouveau cycle.

6° Le stade d'évacuation rénale accessoire.

Une partie du produit de contraste est éliminée par le rein d'une façon normale. En cas d'insuffisance hépatique le pourcentage du produit éliminé par le rein augmente, pouvant donner une néphrographie. Le rein a ainsi un rôle de trop-plein, c'est ce qui explique le peu de toxicité des produits de contraste biliaires donnés à des insuffisants hépatiques.

B. Dans le cas d'introduction par voie veineuse des produits de contraste iodés, le cycle se trouve simplifié, le stade de résorption intestinale étant supprimé. Ce cycle comprend :

1° Le stade sanguin de transport.

Les produits intra-veineux sont introduits directement par la circulation générale dans l'organisme. Par ailleurs, leur phase sanguine est dominée par les mêmes lois physico-chimiques des protéides et des colorants. Il convient de noter que cette introduction dans l'organisme se fait de façon plus brutale que pour les produits oraux.

2° C'est pourquoi la phase d'élimination hépatique est plus rapide que pour les produits oraux.

3° Et c'est ce qui explique également la concentration élevée en iode de la bile hépatique permettant de saisir radiographiquement la voie biliaire principale au moment du remplissage de la vésicule. Cette voie d'introduction permet de voir le cholédoque chez les cholécystectomisés.

On peut, pour parfaire cet examen, utiliser des modificateurs de comportement bloquant le sphincter d'Oddi.

4° Le stade d'évacuation intestinale.

La bile iodée est évacuée avec les matières fécales ; mais ici, pour les produits actuellement utilisés, on n'a pas de résorption intestinale secondaire. Ce phénomène serait dû à la grosseur des molécules qui ne peuvent franchir la barrière intestinale.

5° Comme pour les produits oraux, une partie du produit est éliminée par les reins donnant en cas d'insuffisance hépatique une néphrographie ou même une urographie. H. Witzgall et U. Trebbin ont voulu voir là un chromodiagnostic de la fonction hépatique.

1^{ère} Partie - Travaux antérieurs

HISTORIQUE

L'histoire de la découverte des opacifiants biliaires peut être divisée en quatre phases ; à chacune de ces phases correspond un ou une série de produits ayant une parentée chimique.

La première phase est celle des produits tétraiodés découverts en 1924 par E.-A. Graham et W.-H. Cole. Dans cette phase qui s'étend jusqu'en 1940, la tétraiodo-phénol-phtaléine fut employée par voie orale ou par voie veineuse.

La deuxième phase commence en 1940 ; c'est celle des produits diiodés : l'acide alphionique, utilisé surtout par voie orale.

La troisième phase commence en 1951 ; elle est caractérisée par l'introduction de produits triiodés assimilables par voie orale : l'acide iopanoïque, le Cinamiodyl et le TPB.

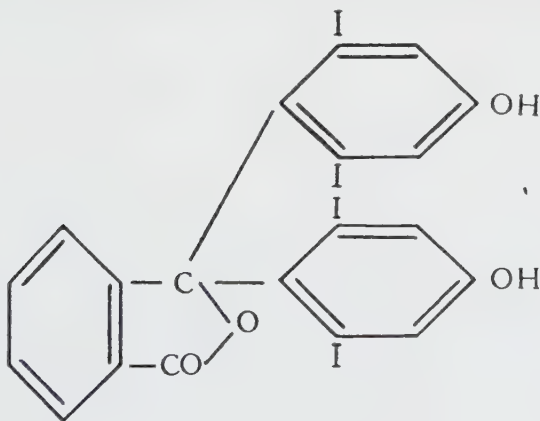
La quatrième phase est marquée par la découverte de produits injectables par voie veineuse : les hexaiodés. Elle commence en 1952 par la mise au point du Biligrafin.

Nous allons résumer les travaux qu'a suscités chaque série de produits au sujet de leur devenir dans l'organisme et en particulier dans le sang ainsi que la comparaison de l'opacification de la vésicule avec les tests hépatiques.

A) LES PRODUITS TETRAIODES

C'est E.-A. Graham et W.-H. Cole qui les premiers réalisèrent l'opacification de la vésicule biliaire. Ils remarquèrent que certains colorants, en particulier la tétra-chloro-phénol-phtaléine, utilisée pour tester la fonction hépatique, étaient entièrement excrétés par la bile. Ils utilisèrent cette propriété en remplaçant les atomes de chlore par des atomes de brome.

Le produit étant mal supporté, on remplaça le brome par l'iode réalisant la tétra-iodo-phénol-phtaléine qui contient 58,63 % d'iode.



Ce produit fut d'abord utilisé par voie veineuse, mais en raison de sa toxicité, cette voie fut bientôt abandonnée au profit de la voie orale. Il a été commercialisé sous les noms de Foriod, Radiotétrane, Tétragnost et Iodéikon.

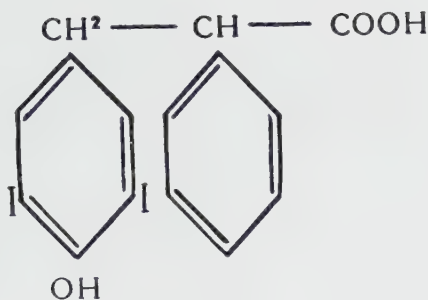
Du point de vue biologique, Roger Crismer a publié en 1946 toute une série de travaux sur ce produit. Il s'est attaqué en particulier au devenir de ce produit dans le sang et c'est ainsi qu'il a constaté que la plus grande partie du tétraïode introduit dans le sang se retrouve dans le plasma, une petite quantité variant de 5 à 25 % se fixe sur les globules. Il a constaté qu'au pH du sang, la presque totalité du tétraïode est insoluble. Et cependant, dans le plasma, il n'y a pas de précipitation : il faut donc admettre que le tétraïode acide y est maintenu en suspension colloïdale grâce au pouvoir protecteur des protéines sériques. Si l'on expérimente, ajoute-t-il, sur des solutions de sérum albumine et de sérum globuline aux concentrations plasmatiques respectives de 4, 5 et 2 %, et à pH 7,36 après addition de tétraïode, il y a formation d'une solution colloïdale dans le premier milieu, mais précipitation dans le second. C'est donc le sérum albumine qui joue dans le plasma le rôle de protecteur. Par cette expérience, Roger Crismer a mis en lumière l'importance de l'albumine dans le sang pour rendre soluble le tétraïode.

Olle Olson a signalé une cause particulière de mauvaise opacification de la vésicule par le tétraïode : l'allaitement. Une partie du produit passe dans le lait de la mère provoquant une irritation du tractus digestif du nourrisson. Or, le lait contient une grosse quantité de protides qui semblent entraîner le tétraïode.

En 1952, Glover H. Copher et ses collaborateurs utilisèrent du tétraïode marqué par l'iode radio-actif pour traiter des cancers du foie et des voies biliaires. Cette utilisation fut précédée par l'essai sur douze chiens. Notons en passant que sur leur quatre cas diagnostiqués à la laparotomie, ils obtinrent une survie de quatre ans chez un malade. Ils constatèrent au cours de leur travail que le produit marqué avait le même métabolisme que le tétraïode, que les rayons émis par l'iode se dissipaient dans le foie et le système biliaire, que les quantités de rayons étaient insuffisantes et qu'il y avait là une possibilité de traiter des malades sélectionnés.

B) LES PRODUITS DIIODES

En 1940 fut découvert par Doern et Diédreich un nouveau produit : l'acide α phényl β (3-5-diiodo-4-hydroxy-phényl) propionique plus communément appelé acide iodoalphonique ou phéniodol. Ce produit contenant deux atomes d'iode, soit 51,4 % d'iode fut commercialisé dans les divers pays sous des noms différents : Biliselectan, Bilitrast, Bilombrine, Biliumbradil, Bilagnost, Bilopsyl, Coleradiagnost, Contrastil, Dikol, Géwagnost, Iodobil, Néobilopac, Perfectochol, Priodax, Sombradil.



Roger Crismer a étudié ce produit du point de vue biologique et l'a comparé au tétraïode. Son comportement est semblable. Son absorption dans l'intestin est meilleure s'il est finement pulvérisé ou additionné de sels biliaires. Sur des chiens dont il avait lié le cholédoque, cet auteur a remarqué que le phéniodol est résorbé par la muqueuse de la vésicule. Cette résorption intravésiculaire est plus importante en cas d'inflammation de cette muqueuse d'où l'absence d'opacification au cours des cholécystites. L'élimination du produit se fait principalement par le rein sans doute à cause de son importante réabsorption intestinale. Sa répartition dans le sang est la même que celle du tétraïode, sous sa forme acide, a remarqué E. Crismer, il est insoluble dans l'eau. Cependant, la précipitation ne se produit pas encore au pH 5,35. Il ne peut donc y avoir ici formation d'une suspension colloïdale stabilisée par le sérum albumine et il faut invoquer un autre mécanisme qui ne peut être que la liaison avec les protéines sériques.

Michael Radakovich et ses collaborateurs ont insisté sur l'importance de la sécrétion des sucs pancréatiques pour obtenir une bonne résorption intestinale des opacifiants vésiculaires. Cliniquement en effet chez les malades porteurs d'une pancréatite ils n'ont pas obtenu d'opacification vésiculaire. Radakovich, Greelaw et Stain ont ligaturé les canaux pancréatiques chez des chiens inhibant ainsi la visualisation de la vésicule par des opacifiants administrés par voie orale ou par voie veineuse.

Certains auteurs ont voulu utiliser l'opacification de la vésicule comme test de la fonction hépatique puisque le Phéniodol est éliminé par le foie au même titre que certains colorants utilisés pour tester cet organe. Levrat et ses collaborateurs concluent une étude portant sur 28 cas en disant que la cholécystographie peut dans une certaine mesure être considérée comme test d'insuffisance hépatique sans qu'on puisse cependant lui donner une valeur analogue à celle qu'a pour les reins, l'urographie.

Pour Bourne, dans sa thèse portant sur 50 cas, les troubles de l'opacification de la vésicule sont liés directement à la dysfonction de la cellule hépatique qui n'élimine plus le produit iodé. Il ajoute qu'il y a dans une certaine mesure parallélisme entre les troubles de l'opacification de la vésicule biliaire et les tests biologiques de la floculation de l'insuffisance hépatique.

P. Garnier-Moiroux a étudié, dans sa thèse de pharmacie, l'élimination urinaire du Phéniodol et ses variations dans la cirrhose. Pour lui l'altération de la cellule hépatique empêcherait la filtration du produit, d'où une augmentation du taux sanguin. Cette surcharge sanguine provoquerait une élimination urinaire plus rapide et augmentée du produit. Cet auteur a décrit un test au phéniodol consistant en un dosage du produit dans l'urine 6, 16 et 24 heures après ingestion.

L'utilisation de l'iode radio-actif I^{131} a permis aux auteurs allemands de faire de nouveaux travaux sur le métabolisme du phéniodol (Bilisélectan) dans l'organisme.

Pour H. Eser et H. Billion, la cholécystographie avec produit de contraste radio-actif, faite sous forme d'examen fractionné radiologique et fonctionnel sera désormais pour le diagnostic du foie et de la vésicule, une bonne méthode nouvelle d'examen. L'activité de la vésicule biliaire montrera exactement le moment de remplissage maximum par le produit de contraste et la courbe de radio-activité de la vésicule renseignera mieux sur l'évacuation de cette dernière que l'image radiographique.

K. Eff, W. Frommhold, P.-A. Pezold et A. Schuchter ont étudié le problème d'une épreuve fonctionnelle avec le Phéniodol (Bilisélectan) marqué par I^{131} . Ils ont déterminé les courbes d'élimination de ce produit dans l'urine et dans le sang chez des sujets sains, des hyperthyroïdiens et des hépato-biliaires. Ne trouvant pas chez ces derniers d'écart typique par rapport aux courbes obtenues chez les bien portants, ils concluent que la méthode ne permet pas d'exécuter une épreuve fonctionnelle du foie, de la vésicule biliaire et du rein. Chez les hyperthyroïdiens ils obtinrent une dispersion trop forte pour en déduire des résultats valables.

H. Billion, W. Frommhold, K. Eff et W. Schutz ont comparé la répartition à l'excrétion du Bilisélectan et du Biligrafin marqués par I^{131} chez 30 malades. Ils injectèrent en intraveineuses 20 cc d'une solution à 10 % de Bilisélectan, soit 50 à 100 μ c de I^{131} . Ils firent des courbes semi-logarithmiques d'élimination du produit dans la bile, le sang et l'urine. Les courbes ainsi trouvées avaient une allure qualitativement assez concordante. Les auteurs ont établi, à partir de la valeur moyenne, des valeurs particulières qui se correspondaient (avec en plus ou en moins la dispersion) une courbe type qui reflétait le comportement des deux produits de contraste dans l'organisme humain. Entre les cas normaux et les cas pathologiques, il apparaît une différence quantitative peu marquée qui ne relève pas l'allure de la courbe. L'élimination du Bilisélectan passe dans le sang par trois phases différentes dont une baisse rapide au début. Pour la bile et l'urine, il n'y a que deux phases d'élimination correspondant aux deuxième et troisième phases sanguines. Il y eut en moyenne 47,8 % de la dose de Bilisélectan éliminé par l'urine, 3,2 % par la bile et 6 % par les selles, sauf en cas de drainage biliaire où il n'y eut pas d'élimination par les selles. Les périodes biologiques et les clearances hépatiques et

rénales étaient différentes pour les deux produits. Des recherches sur la thyroïde ne montrent pas d'affinité de ce tissu pour le produit de contraste car les courbes d'activité de la thyroïde et de la jambe étaient à peu près superposables.

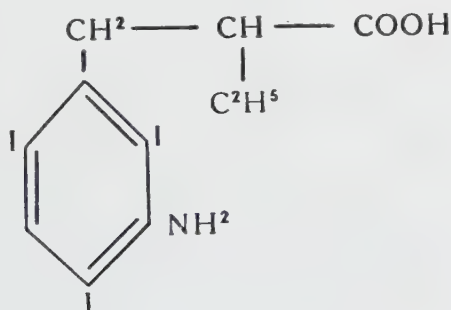
K. Ceff a ensuite étudié la liaison du Phéniodol marqué avec les albumines du sérum et au moyen de l'électrophorèse sur papier. Il mélangea du sérum à du Bilisélectan pendant 10 minutes, puis pendant plusieurs heures et mit 0,028 cc de ces deux mélanges sur une large bande de papier filtre. Il pratiqua ensuite l'électrophorèse au bout de 2, 4 et 9 heures. Après révélation de la bande par le bromophénol et passage millimètre par millimètre au compteur de Geiger, il constata qu'une partie du Bilisélectan a la même vitesse de migration que l'albumine tandis qu'une autre fraction migre plus vite, d'où il déduit qu'une partie du Bilisélectan liée à l'albumine est transportée avec elle tandis que l'autre est libre. Dans les concentrations étudiées de 0,98 à 1.000 mg de Bilisélectan pour 100 cc de sérum, le pourcentage de la fraction de Bilisélectan lié diminue avec l'augmentation de la concentration selon une courbe exponentielle. Pour les concentrations élevées on obtient un effet de saturation, la quantité de Bilisélectan n'augmentant plus. Dans l'électrophorèse à 9 heures, on ne constate d'activité qu'au complexe albumino-Bilisélectan, on n'en constate pas au lieu d'application ni ailleurs. Cet auteur a calculé la constante de dissociation du complexe ainsi formé, montrant l'importance de la liaison de ce complexe.

C) PRODUITS TRIODES.

En 1951, Lewis et Archer découvrirent l'acide iopanoïque qui est le chef de file de la série des opacifiants biliaires triiodés utilisables par voie orale. D'autres corps furent ensuite découverts : le Cinamiodyl, le TPB, le Têridax. Nous n'avons pas eu connaissance de travaux importants sur ce dernier.

L'acide iopanoïque

Le Télépaque est l'acide 3 (5 amino-2-4-6 triiodo-phényl)-2-éthyl propanique ou plus simplement l'acide iodo-alphionique (encore appelé acide iopanoïque) contenant 66,6 % d'iode.



J.-O. Hoppe et S. Archer ont étudié une série de dérivés de l'acide arytriiodo alcanœïque et en particulier le Télépague. Ils ont montré que la concentration de ce produit dans la bile (17 %) est plus importante chez le chat. Ces résultats sont superposables à ceux obtenus chez l'homme.

E.-W. Mc Chesney et J.-O. Hoppe ont étudié l'élimination intestinale et rénale du Télépague : chez le chat, les reins éliminent 10 % du produit et chez l'homme 38 % environ. Pour eux, l'acide iodoaliphonique est excrété par la bile sous forme d'un ester glucuronique qui ne serait pas ensuite réabsorbé par l'intestin.

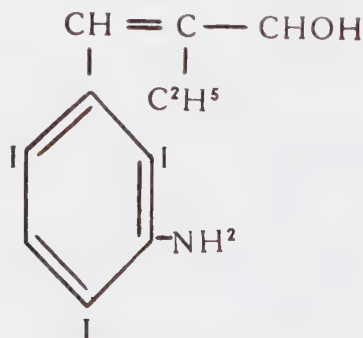
Spalning Schroder et Donald Rooney ont également mesuré l'élimination fécale et urinaire du Télépague chez cinq sujets pendant cinq jours. L'élimination urinaire va de 9,9 à 14,2 % (en moyenne 12,4 %) et l'élimination fécale de 62,7 à 81,7 % (en moyenne 73,8 %). On retrouve le total de 76,2 à 91,6 % (en moyenne 86,2 %) du produit éliminé.

R. Sharido a étudié les troubles de la vidange de la vésicule. Ces troubles peuvent être dus à l'état de jeûne du sujet ou à un régime sans graisse de longue durée, à des troubles de l'acidité gastrique (l'hyperchlorhydrie provoquant une évacuation rapide). La grossesse est une cause d'atonie vésiculaire.

C.-L. Cunnif, M.-A. Dolan et C.-M. Lévy ont étudié la cholécystographie par le Télépague dans 50 cirrhoses portales anictériques. Pour eux la cholécystographie constitue un test de la fonction hépatique car la capacité de visualiser la vésicule est en rapport avec l'importance du trouble hépatique. L'atteinte sévère de cet organe explique la non-visualisation de la vésicule. En cas de test hépatique légèrement perturbé, la cause de l'absence d'opacification vésiculaire est à rechercher dans une atteinte extra-hépatique (cholécystite, cholélithiase).

Le Cinamiodyl

Un nouveau composé fut mis au point en France par A. Guerbet en 1953 : l'acide 2, 4, 6-triiodo-5-amino-phényl-2-éthyl acrylique également appelé Cinamiodyl et commercialisé sous le nom de Triodan, contenant 66,9 % d'iode.



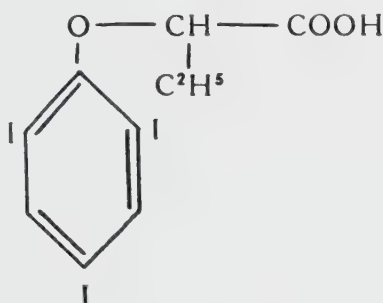
Des dosages ont été effectués pour mesurer l'élimination du produit chez des malades cholécystectomisés en particulier. Ces malades au bout de quatre jours, avaient éliminé par le drain, l'urine et les selles entre 39 et 81 % du produit reçu. Chez deux malades non opérés le produit était éliminé à 82-87 % au bout de quatre jours par les fèces et l'urine. Il restait donc dans l'organisme une faible partie de l'opacifiant.

Pour A. Hudak, la teneur en iode de la bile hépatique serait de 3 % avec le Triodan contre 1,5 % avec le Phéniodol.

Le T.P.B.

J. Cottet, J. Redel et J. Maillard, en essayant de simplifier la molécule des sels biliaires aboutirent à plusieurs types de substances et en particulier aux acides phényl alcoyl-acétiques qui avaient des propriétés semblables à l'acide déhydrocholique. Ils essayèrent de charger d'iode ces substances pour obtenir des opacifiants biliaires. En partant du triiodo-2-4-6-phénol, ils synthétisèrent cinq corps dont un seul, l'acide α (triiodo-2-4-6-phénoxy) butyrique, s'avéra bien toléré et bon opacifiant après les essais de F. Jouan et de R. Lehmann dans le service du Professeur André Lemaire.

Le produit acide α (triiodo-2-4-6-phénoxy) butyrique ou Phéno-butiodyl est commercialisé depuis 1954 sous le nom de Vésipaque, de Baygnostil et de Biliodyl. Il contient 68,2 % d'iode.



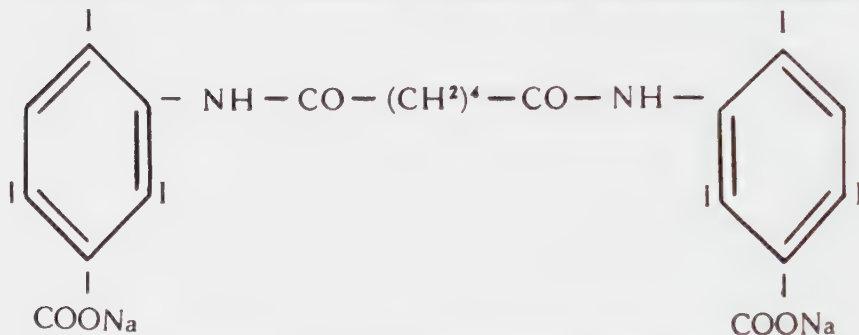
Le passage de ce produit dans l'organisme a été étudié dans la thèse de Jouan qui a établi des courbes très intéressantes chez six sujets montrant que le maximum d'iodémie se trouvait aux environs de la troisième heure après l'absorption de ce produit. Il a mis ainsi en évidence la phase de transport par le sang du TPB qui se rend de l'intestin vers le foie et les reins. La courbe d'élimination urinaire présente un maximum le premier jour pour décroître régulièrement ensuite. L'élimination intestinale n'atteint son maximum que le deuxième jour pour décroître ensuite ; ceci est peut-être dû à une réabsorption intestinale suivant l'excrétion biliaire. Jouan a constaté en effet cette réimprégnation de la vésicule par des examens postérieurs au temps radiologique proprement dit.

D) LES PRODUITS HEXAIODES.

En 1953 fut découvert le Biligrafin qui marque l'apparition des opacifiants biliaires hexaiodés. Actuellement, il existe un deuxième opacifiant hexaiodé qui est le sel de méthylglucamine du précédent.

Biligrafin

Il est intéressant de connaître ici un peu l'historique de sa découverte. Le Laboratoire Schering de Berlin avait mis au point l'acide 2-4-6-triiodo-3-acétamino-benzoïque ou Urographine, produit de contraste pour l'urographie intraveineuse. Au cours d'épreuves en série effectuées sur les dérivés de l'Urografin on découvrit une combinaison chimique voisine qui parut particulièrement précieuse pour la cholécystographie intraveineuse. Il s'agit du sel disodique de l'acide di (3-carboxy-2-4-6-triiodo-anilide) adipique ou adipiodone commercialisé sous le nom de Biligrafin, Cholografin ou Radiosélectan biliaire.



Ce produit contenant 64,32 % d'iode permet la mise en évidence directe de la voie biliaire principale, sans utiliser l'évacuation de la bile vésiculaire iodée par un repas cholagogue.

H. Langecker, A. Harwart et K. Junkmann en 1953, ont étudié son excrétion biliaire et urinaire ainsi que sa répartition dans les éléments du sang. A l'aide d'un filtre étanche aux protéines (pores de 5 à 10 m μ) ils montrèrent que la majeure partie du produit est fixée sur les protéines du plasma, la fixation sur les globules rouges étant minime. Ces travaux furent effectués sur des chiens et sur des hommes. Ils constatèrent en outre la non-résorption intestinale du produit administré par voie orale, ce qu'ils attribuent à la grosseur de la molécule de ce produit.

Le Biligrafin fut introduit en Allemagne par W. Frommhold : T. Hornykiewytch et A.-S. Stender, E. Gaebel et W. Teschendorf.

W. Frommhold rapporte la mesure de la concentration du produit dans la bile après ligature du cystique. Elle est de 3,1 %, soit 2 % d'iode après injection de Biligrafin et de 1,5 %, soit 0,7 % après administration de Bilisélectan chez le lapin et ces résultats sont transposables chez l'homme cholécystectomisé. Il en est de même pour l'excrétion urinaire qui n'est que de 10 %, ce taux est augmenté en cas de perturbation du système hépato-biliaire. Pour cet auteur, les protéines

jouent un rôle décisif en tant que transporteur du produit de contraste. Il a établi des courbes d'élimination du Biligrafin par l'urine et par la bile ainsi qu'une courbe de concentration du produit dans le sang.

T. Hornykiewytch et A.-S. Stender, E. Gaebel et W. Teschendorf précisèrent ensuite les indications de la nouvelle méthode : en particulier les cholécystites, la lithiase et l'examen des cholécystectomisés et les échecs de l'examen par voie orale. Ils constatèrent qu'en cas d'insuffisance hépatique, le produit s'éliminait par le rein visualisant les voies urinaires d'une façon cependant moins nette que les produits urographiques et qu'il y avait peut-être là une épreuve hépatique.

H. Witzgall et U. Trebbin ont étudié l'élimination urinaire du Biligrafin comme test de la fonction hépatique. Pour eux le rein excrète normalement en 24 heures 8 % de la dose injectée. Une excrétion entre 8 et 15 % peut faire suspecter un trouble fonctionnel à confronter avec la clinique, 15 % est franchement pathologique. Le taux d'excrétion rénale n'est pas modifié par l'importance de la diurèse. La réponse à ce test paraît dépendre non seulement de la valeur fonctionnelle de la cellule hépatique mais encore de l'irrigation du foie. Les résultats de l'élimination urinaire du Biligrafin concordent avec les données des dosages dans le sang, qui sont très compliqués et ils donnent même une réponse plus précise. Pour ces auteurs l'intérêt de ce test apparaît surtout quand une radiographie des voies biliaires n'a pas été concluante. Enfin, ils déclarent qu'une opinion précise et définitive sur la sensibilité et la spécificité de ce test ne pourra être donnée qu'après examen d'un plus grand nombre de malades.

Pour G. Théander, l'opacification des bassinets avec le Biligrafin est indépendante d'une lésion hépato-biliaire.

Arianoff, Henrard, Van Rossum pensèrent avec W. Frommhold que l'étude de l'élimination du Biligrafin apporterait quelques données nouvelles relatives au processus du métabolisme hépatique en dosant simultanément les protéines sanguines par l'électrophorèse.

Ce produit fut rapidement introduit en France où il donna lieu à de nombreuses publications.

S. Nemours-Auguste et N. Barag ont essayé d'établir un rapport entre la cholangio-cholécystographie et les tests habituels de la fonction hépatique. Pour eux, il existe dans l'ensemble, une concordance car sur 10 malades, la discordance entre le laboratoire et la cholangio-cholécystographie n'existait que dans trois cas (la biopsie de l'un de ces trois cas concordait avec l'examen radiographique).

J. Caroli, P. Porcher, Mme E. Gilles, J. Ledoux et Charpentier ont étudié la cholangiographie intraveineuse dans le diagnostic des maladies des voies biliaires. Ce travail a été complété par la thèse de J. Ledoux. Ils ont confronté dans 72 cas le taux de rétention de la B.S.P. (qui constitue un bon test hépatique) avec l'angiographie intraveineuse. Pour une rétention inférieure à 15 % à la 45^e minute, ils

obtinrent une bonne opacification du cholédoque, si la rétention est supérieure à 30 % à la 45^e minute, ils n'obtiennent pas d'opacification de la vésicule. Entre 16 et 28 % de rétention, l'opacification biliaire est mauvaise. Ils signalèrent l'importance de l'électrophorèse qui, pour eux, explique les échecs de la cholangiographie en cas de B.S.P. normale en montrant une baisse des albumines : ils en rapportent un cas. Ils constatent une admirable superposition entre le tubage minuté, complété du temps d'apparition de la B.S.P. dans la bile et l'angiocholégaphie intraveineuse dans 16 cas.

P. Porcher et L. Saracca ont étudié le mécanisme de la réplétion biliaire ; pour eux, il y a trois forces en jeu : la pression sécrétoire du foie, la force de concentration vésiculaire et la résistance du sphincter d'Oddi.

L'école de Montpellier a publié une série de travaux sur la cholangiographie intraveineuse. Pour P. Bétoulières, M. Pélissier, L. Beltrando et R. Gendre et J. Lonjon, la cholangiographie intraveineuse peut servir de test hépatique. Pour J. Charbades, le passage rénal du Biligrafin ne permet pas de connaître d'une façon nuancée l'atteinte de la cellule hépatique dans les cholangiographies négatives.

J. Delhon, dans sa thèse, insiste sur l'hépatotropisme de ce produit qui paraît être excrété activement par la cellule hépatique. L'apport massif de ce produit dans le sang dépasserait temporairement l'effort d'élimination de la cellule hépatique, d'où la fuite de 10 % du produit vers le rein constatée par les auteurs allemands. Pour lui, ce produit traverse le foie sans être métabolisé : sa structure moléculaire n'est aucunement changée dans le sang, la bile, les selles ou les urines. Il s'agit d'une véritable filtration. Il n'y a pas de fixation d'iode sur la cellule hépatique. C'est ainsi que s'expliqueraient les résultats négatifs des recherches effectuées au laboratoire d'histopathologie du Centre anticancéreux de Montpellier. Les fragments hépatiques prélevés après ponction-biopsie du foie 5, 10, 15, 20 et 25 minutes après la fin de l'injection du Biligrafin n'ont jamais montré d'opacités intracellulaires prouvant la fixation de la molécule de ce produit. Ceci, à notre avis, appelle une remarque : des recherches ultérieures qui permettraient de montrer dans ces conditions d'expérimentation des « opacités intracellulaires » ne prouveraient pas la fixation de la molécule du produit sur la cellule, mais pourraient mettre en évidence un stade, sans doute fugace, de passage entre le sang (du système porte ou du système nourricier) et les canaux biliaires intra-hépatiques.

L. Chevrot, P. Viallet, R. Eisenbeth et P. Aubry ont publié quelques « remarques » à propos du cycle du Biligrafin dans l'organisme.

Le produit passe par trois stades :

- un stade sanguin de transport,
- un stade hépatique cellulaire d'élimination,
- un stade biliaire canaliculaire et sphinctérien.

Ils étudient l'aptitude du sang à « transporter » le Biligrafin par la rétention de la B.S.P. et l'électrophorèse du sérum. Un taux de B.S.P. supérieur à 20 % à la 45^e minute prohibe toute chance de cholégraphie intraveineuse valable et « concluante ». Pour eux, quand l'électrophorèse indique un effondrement des protides sériques avec augmentation notable des globulines, on peut prédire à l'avance l'échec de la cholégraphie intraveineuse.

R. Bourdon et Hummel aboutissent à ces mêmes conclusions ainsi que A. Taris dans sa thèse.

Nombreux furent les travaux étrangers que suscita l'apparition du Biligrafin.

T.-L. Orloff, D.-M. Sklaroff, E.-M. Cohn et J. Gershoen-Cohen utilisant le Biligrafin chez 30 cholécystectomisés n'obtinrent pas l'opacification du cholédoque chez 4 malades qui avaient une hyperbilirubinémie ou un abaissement de la fonction hépatique.

Pour J.-E. Berk, R.-E. Karnofsky et leurs collaborateurs, l'aptitude du Biligrafin administré par intraveineuse à passer dans le foie et dans la bile en bonne concentration peut elle-même constituer un test de la fonction hépatique qui concorde ou ne concorde pas avec les tests habituels.

E. Samuel, J. Gluckmann et J. Barlow ont comparé l'intensité de l'opacification de la voie biliaire principale et les résultats de tests habituels de la fonction hépatique (dosage des protéines totales, des globulines, rapport albumine-globuline, test au thymol, floculation de la céphaline-cholestérol, dosage de la bilirubinémie directe et totale, électrophorèse de sérum sur papier). Ils pratiquèrent des clichés, à la 15^e, 40^e et 120^e minute, après l'injection de 20 cc de Radiosélectan. Si l'image de la voie biliaire principale est plus dense que l'ombre du foie, la concentration est considérée comme bonne ; sinon elle est qualifiée de modérée ou de pauvre. Ils éliminent tous les cas où il existe un obstacle patent des voies biliaires. Ils obtiennent une corrélation entre le laboratoire et la radiographie sauf dans 7 cas sur 30 où l'excrétion du produit opaque est normale et les tests hépatiques montrent une légère perturbation. D'où ils concluent qu'une estimation vaste de la fonction hépatique peut être faite par la cholangiographie seule.

Citons les travaux de A. Jutras qui expliquent en particulier l'observation chez le sujet debout de plusieurs couches de bile opaque et de bile claire après Biligrafin intraveineux. Cette stratification est due à la différence de densité entre la bile hépatique contenant le Biligrafin, la bile vésiculaire concentrée contenant du Biligrafin. Pour lui, la non-résorption de ce produit permet de juger de la vidange totale de la vésicule.

En 1955, les auteurs allemands effectuèrent des recherches avec le Biligrafin marqué par l'iode 131.

Nous avons mentionné plus haut les recherches comparatives sur la répartition et l'excrétion du Bilisélectan et du Biligrafin radio-

actifs chez 30 sujets par H. Billion, W. Frommhold, K. Gelf et W. Schutz. En ce qui concerne le Biligrafin, ils injectèrent une solution à 20 % contenant 50 à 100 μ c d'iode 131. Ils retrouvèrent les mêmes phases qu'avec le Bilisélectan. L'élimination moyenne était différente soit 13,8 % par l'urine, 51,2 % par la bile et 10,5 % par les selles, sauf en cas de drainage biliaire où il n'y eut pas d'élimination par les selles. Les périodes biologiques et les clearances hépatiques et rénales des deux produits différaient. Ils montrèrent que ce produit n'avait pas d'affinité pour la thyroïde. Leurs recherches électrophorétiques montrent que tout l'iode 131 organique se trouvait lié dans les préparations aux protéines et qu'il n'y avait pas d'iodure non lié de migration plus rapide. Enfin, à l'aide d'un compteur à scintillations, ils ont obtenu une courbe d'iso-intensité concernant la vésicule biliaire.

Th. Hornykiewytsch a fait paraître récemment un livre sur la cholangiographie intraveineuse. Ce livre résume de nombreux travaux antérieurs parus sur le Biligrafin, tant du point de vue biologique que clinique et apporte quelques idées nouvelles. Pour lui, les contre-indications à la cholangiographie intraveineuse sont :

1. d'une façon absolue :

- l'hypersensibilité au produit de contraste,
- l'atteinte aiguë du foie,
- l'insuffisance hépato-rénale.

2. d'une façon relative :

- les cholangites aiguës,
- la maladie de Basedow quoiqu'il n'y ait pas de séparation notable de l'iode du produit,
- la tétanie non traitée,
- les troubles circulatoires graves.

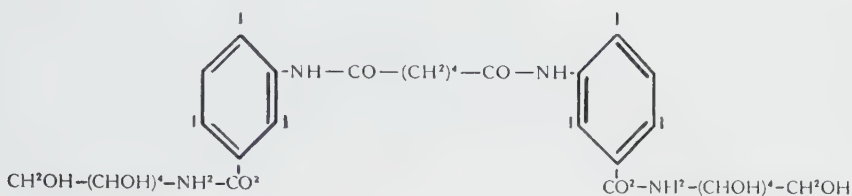
En cas de lésion hépatique, la durée de remplissage est augmentée. L'intensité de l'appareil biliaire est plus faible et on note un revêtement du produit dans l'intestin. L'exclusion vésiculaire signe une maladie grave de la vésicule : cholélithiase, empyème ou hydropie vésiculaire ou maladie du canal cystique (lithiase ou inflammation). Dans ce syndrome on note une dilatation du canal cholédoque.

Pour le cholangiogramme négatif, cet auteur pose une distinction intéressante suivant qu'il y ait ou non présence de produit dans l'intestin. S'il n'y a pas de produit dans l'intestin mais dans les reins, il s'agit d'un cholangiogramme absolument négatif dû à une lésion inflammatoire du parenchyme hépatique ou à un ictère par obstruction. S'il y a du produit dans l'intestin, il s'agit d'un cholangiogramme relativement négatif dû à un défaut de rétention de la bile iodée dans les voies biliaires. Les causes en seraient une incontinence du sphincter d'Oddi, une sphinctérectomie opératoire, des fistules spontanées ou opératoires des voies biliaires vers le tube digestif.

Enfin, il avoue n'avoir pu découvrir la cause du cholangiogramme négatif chez des sujets normaux qui se produit dans moins de 1 % des cas.

Biligradin fort

L'injection de deux ampoules de 20 cc de Biligradin était un des inconvénients de ce produit. Pour le pallier, des recherches furent entreprises sur d'autres sels du même acide. Elles aboutirent à la découverte du N-adipyl-bis-amino-2-4-6-benzoate de méthylglucamine ou sel de méthyl glucamine d'adipione commercialisé sous ce nom ainsi que sous les noms d'Intrabilix et de Biligradin fort. Ce produit contient 49,8 % d'iode.



Etant donné son apparition récente (1955-1956), il a donné lieu à peu de travaux du point de vue biologique. Signalons que son comportement est identique dans l'organisme à celui du Biligradin puisqu'ils ont tous deux des sels du même acide.

K.-A. Kimbel, W. Borner et E. Heise ont publié des recherches sur le Biligradin (sel de méthylglucamine) radioactif, injecté à des rats. Ils les ont sacrifiés à des moments différents et ont comparé la radioactivité de leurs divers organes. L'élimination du produit se fait trois fois plus par le foie que par le rein, ce qui est différent chez l'homme. Les pentes des courbes d'élimination semi-logarithmiques de ces deux organes montrent un coefficient d'élimination hépatique plus important que celui du rein. Le produit s'élimine beaucoup plus vite des autres organes.

Ces mêmes auteurs effectuèrent ensuite des recherches sur des malades en injectant 150 μ c, soit 2 cc de Biligradin fort marqué par l'iode 131. Ils observèrent la radioactivité à l'aide de trois compteurs : l'un dans la région vésiculaire, l'autre à la thyroïde et le troisième à la jambe. Ils constatèrent qu'à la thyroïde et à la jambe, la courbe s'élevait jusqu'à la 8^e minute pour redescendre ensuite, selon une période biologique de 60 minutes. Par contre, dans la région vésiculaire, la radioactivité augmentait. La période biologique de l'élimination urinaire est de 9,5 heures avec une élimination de 6,75 % en 48 heures.

En injectant chez d'autres malades du Biligradin fort marqué par l'iode 131 à l'aide d'une sonde duodénale, ces auteurs suivirent le produit opaque dans son circuit intestinal. Ils mirent ainsi en évidence la non-résorption de ce produit, la radioactivité de la vésicule restant inchangée.

Voulant préciser les travaux de Langeckert et de ses collaborateurs, ils ont dissout un petit reste desséché de Biligrafin marqué dans 1 cc de sérum et ils en ont pris 0,05 cc pour électrophorèse sur papier. Ils ont révélé les bandes ainsi obtenues au noir d'amidon et ils ont mesuré leurs activités au compteur à scintillations. Pour eux, les β et γ -globulines ne sont pas actives, tandis que l' α -globuline est surtout l'albumine montrent des chiffres d'activité les plus élevés. Enfin, il existe une certaine activité en dehors de la fraction albuminique comme le montre leur schéma.

J.-E. Berk, H.-Z. Mellins et M. Brodie ont utilisé ce produit chez plusieurs malades qui ont subi des tests hépatiques. Pour eux, 20 cc de Biligrafin fort donnent une opacification égale à 40 cc de Biligrafin (sel de sodium). Le Biligrafin fort peut en outre permettre la visualisation des voies biliaires extra-hépatiques chez quelques patients ayant une diminution de la fonction hépatique ou un ictère par obstruction. Dans ces cas, ils utilisent des doses de plus de 20 cc qui sont bien supportées.

2° Partie - Travaux originaux sur l'acide TPB marqué

INTRODUCTION

Nous avons étudié spécialement le métabolisme d'un produit iodé de contraste vésiculaire : le TPB.

Nous voulions suivre l'absorption hépatique de ce produit, sa concentration dans la vésicule, la vidange de cet organe sous l'influence du repas gras de Boyden et son élimination intestinale et rénale. Nous voulions également voir si une partie de ce produit iodé ne se fixait pas sur la thyroïde.

Pour cela, nous avons utilisé le marquage par l'iode radioactif I 131. Le TPB ainsi marqué a une structure identique au TPB ordinaire ; l'iode 131 émet des rayons β et γ . Les rayons γ émis dans les diverses parties de l'organisme, peuvent être repérés à l'aide d'un compteur de Geiger-Muller.

On peut, de cette manière suivre ce corps dans le sang et voir par électrophorèse du sérum sur quelle fraction protéique il se fixe. Pour cela, nous avons exposé les bandes d'électrophorèse du sérum de sujets ayant absorbé ce produit à un film photographique, le film photographique étant impressionné aux endroits où se fixe le corps radioactif.

Cette étude a été réalisée sur trois séries de malades du service du Docteur Martin, de l'hôpital Pasteur.

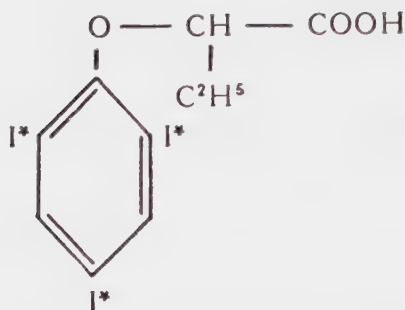
FABRICATION DU PRODUIT

Il convient de rappeler ici très brièvement quelques-unes des propriétés de l'iode 131. C'est un isotope de l'iode ordinaire. Ses propriétés chimiques sont donc identiques.

Du point de vue radioactif, sa période est de 8,17 jours, c'est-à-dire qu'au bout de ce laps de temps, la moitié de l'iode 131 s'est transformée en xénon par émission de rayons β et γ . D'où la nécessité de fabriquer et d'utiliser rapidement les produits à base d'iode 131.

La radioactivité d'un produit n'est pas sans danger pour ceux qui les manipulent et les absorbent, d'où l'obligation de ne fabriquer et de n'utiliser que de faibles quantités de produits radioactifs.

En tenant compte de ces données, le Docteur Milhaud et ses collaborateurs ont fabriqué dans le laboratoire des isotopes de l'Institut Pasteur à Paris, de l'acide α triiodo-2-4-6-phénoxybutyrique marqué par l'iode 131 en faible quantité.



La synthèse a été réalisée suivant la technique découverte par J. Redel et J. Maillard et aimablement communiquée par eux, à partir du triiodophénol.

Après une mise au point nécessaire pour diminuer les quantités de rayons β et γ que reçoit le manipulateur, la synthèse de ce produit a été réalisée en 36 heures.

MODE D'EXAMEN DES MALADES

1. Prise du produit.

Après la préparation habituelle des examens radiologiques de la vésicule (régime sans graisse et lavements évacuateurs), nous avons donné à chacun des sujets une quantité de TPB marqué de 100 à 200 μ c et 6 comprimés de 0,5 g de TPB ordinaire, afin de suivre au cours de l'examen radiologique le produit dans l'appareil biliaire.

2. Prises de sang.

Nous référant à la courbe d'iodémie après injection du TPB publiée dans la thèse de F. Jouan, nous avons fait des prises de sang à nos malades vers le sommet de cette courbe, c'est-à-dire 2, 3 et 4 heures après l'absorption.

Les échantillons de sang ainsi prélevés ont été soumis au compteur de Geiger pour vérifier la courbe d'iodémie.

Puis nous avons procédé, pour la première série, dans le laboratoire du Docteur Cottet (Service de clinique thérapeutique du Professeur Lemaire à l'Hôpital Saint-Antoine), à la micro-électrophorèse des sérums ainsi recueillis sur papier à l'aide de l'appareil de Macheboeuf et Rebeyrotte, ensuite nous avons pratiqué cet examen nous-mêmes. Les bandes ont été séchées et mises au contact de films radiographiques sans écran pendant 14 jours, temps jugé nécessaire par l'examen préalable de ces bandes au compteur de Geiger. Au bout de ce temps, les bandes et les autoradiogrammes ont été révélés et comparés.

3. Examen radiographique et comptage.

Nous avons procédé au comptage des rayons γ dans divers segments de l'organisme chez nos sujets :

— Tout d'abord dans la région hépato-vésiculaire où devait se manifester le maximum de radioactivité,

— ensuite dans les régions rénales, car une partie des produits de contraste vésiculaire s'élimine par le rein, pouvant parfois réaliser des néphrographies,

— puis dans la région thyroïdienne, l'iode libre se fixant sur la thyroïde,

— enfin dans la région précordiale et la jambe pour avoir une idée de la quantité de produit restée dans le sang.

Ceci à des horaires variables suivant le but de l'examen.

Bien entendu, nous avons compté le « bruit de fond » de la salle d'examen. Nous le déduisons de chacun de nos résultats.

Juste après le comptage, nous avons procédé à des radiographies de la vésicule et de l'abdomen dans son ensemble.

Ensuite, nous avons administré un repas gras de Boyden (Bladex) pour suivre l'évacuation de la vésicule sur des radiographies et observer la diminution de radioactivité de cet organe. Nous avons ainsi obtenu une épreuve fonctionnelle.

RESULTATS

Nous avons procédé à trois séries d'examens. La première série comportait deux malades : nous avons pour but de rechercher la courbe d'iodémie et l'élimination du produit par la vésicule et les reins.

La deuxième série comportait trois malades et nous nous sommes efforcés d'étudier l'absorption du produit par l'intestin grêle.

Quant à la troisième série, comportant deux malades, on s'est efforcé d'étudier la contraction de la vésicule sous l'influence du repas gras.

I. — PREMIERE SERIE

1. Les sujets.

— Mme H..., 30 ans, rentre à l'hôpital pour des troubles vagues de type dyspeptique et pour un bilan complet entre deux séjours au Maroc.

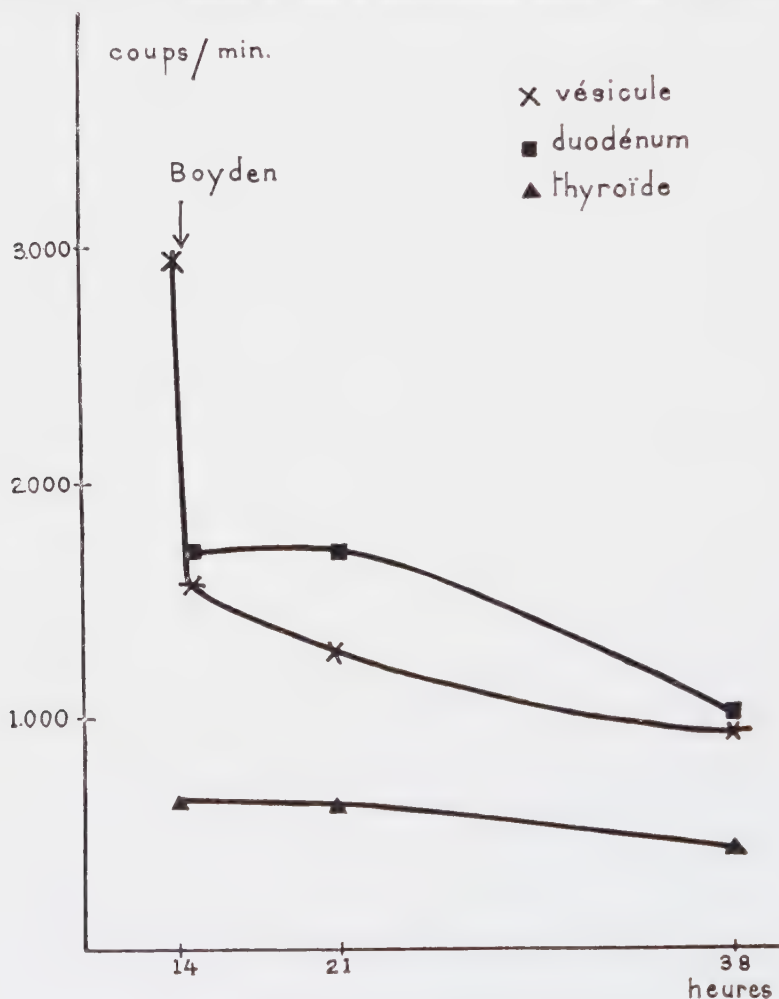
— M. L... a présenté il y a 30 ans un abcès hépatique ayant nécessité une intervention chirurgicale. Depuis, il présente une insuffisance hépatique comme le témoignent divers tests hépatiques pratiqués avant l'examen. La cause de ces troubles est peut-être une poussée d'amibiase, mais on n'a pu la mettre en évidence.

Ces deux malades ont reçu deux cachets de 100 μ c de TPB marqué et six comprimés de TPB ordinaire.

2. Comptage de la radioactivité des deux sujets.

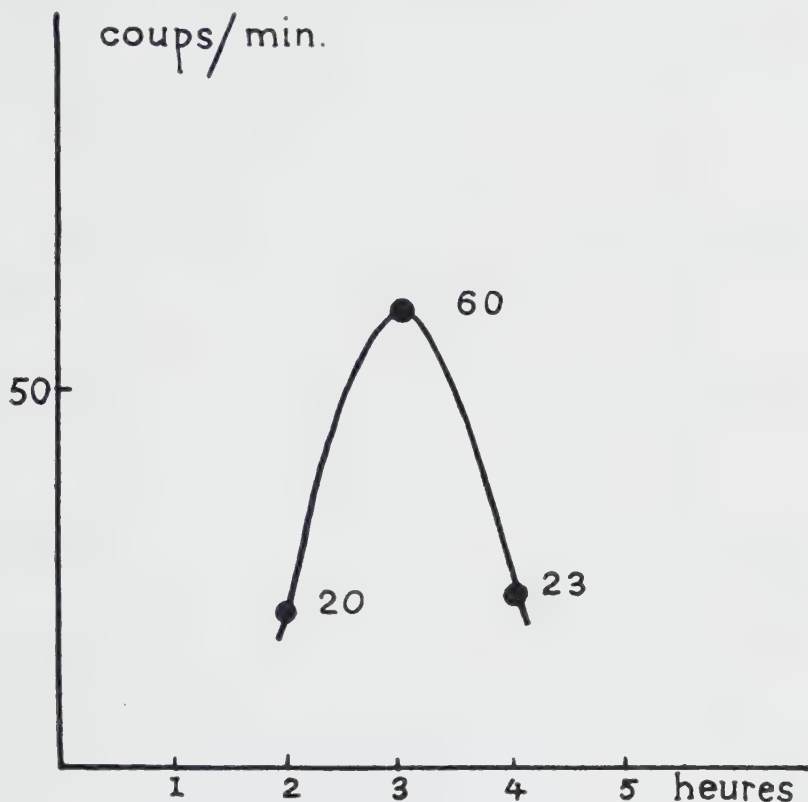
En tenant compte du bruit de fond, nous aurons les chiffres qui vont suivre, exprimés en coups-minute. Pour avoir des résultats homogènes, nous avons rapporté ces chiffres au moment de l'ingestion à cause de la période de décroissance radioactive. C'est-à-dire que le nombre de coups-minute au moment d'un examen est celui qui aurait été enregistré si l'iode radioactif ne s'était pas transformé en xénon.

M ^{me} H...	14 h. après ingestion	30 ¹ après Boyden	19 h. après ingestion	38 h. après ingestion
Vésicule	2.959	1.545	1.165	927
Duodénum		1.692	1.565	1.006
Rein gauche	746			
Rein droit	1.006			
Point suspubien				1.112
Cœur	683			580
Thyroïde	632		585	124
Jambe	220			
Point de Mac			1.049	1.450
Burney gauche				



*Courbes de radioactivité de la vésicule,
du duodénum de Mme H... après absorption de TPB radioactif.*

Monsieur L...	14 h. après ingestion	19 h. après ingestion	38 h. après ingestion
Vésicule	641	465	460
Rein gauche	388		
Rein droit	451		
Pt sus-pubien			524
Thyroïde	461	425	324
Cœur	462		421
Jambe	158		

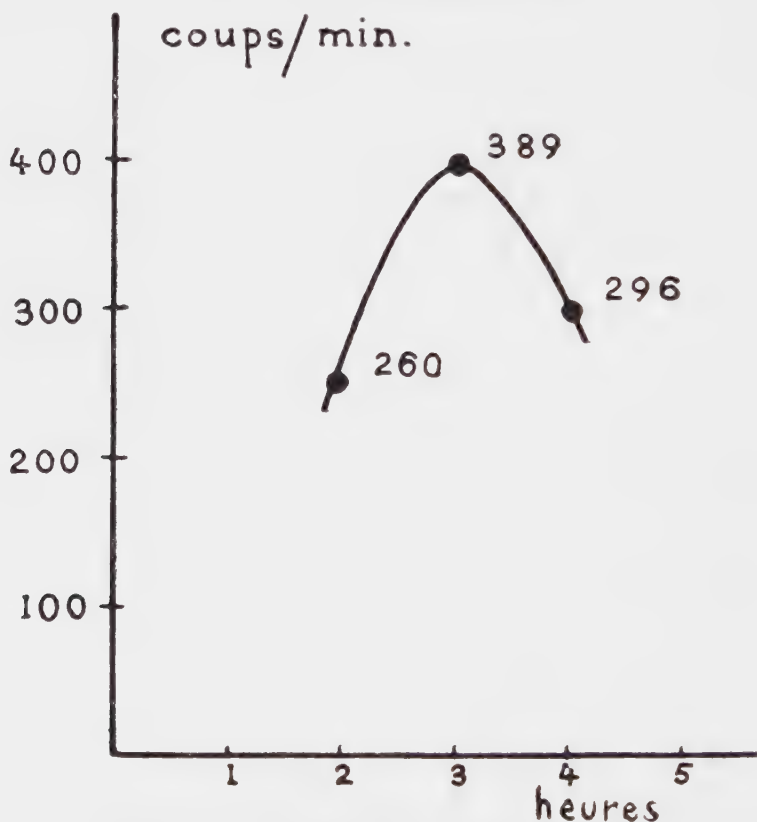


*Radioactivité des échantillons de sang de Mme H...
après absorption de TPB marqué.*

Ces résultats bruts appellent quelques remarques et quelques précisions au sujet de la conduite de l'examen.

Mme H... est un sujet mince, sa vésicule est donc facile à examiner et nous avons pu cercler à l'aide d'un fil de plomb la limite de l'aire vésiculaire repérée par le compteur de Geiger avant l'examen radiographique. Sous l'influence du repas gras, la radioactivité de cet organe diminue considérablement et le duodénum sous-jacent est le siège d'une émission de rayons plus importante que la vésicule. Ainsi est

chiffré le passage de la bile opaque dans l'intestin. La contraction vésiculaire est exprimée par des chiffres ayant un rapport direct avec le volume de cet organe, tandis qu'un examen radiographique ne peut donner qu'une surface représentant la projection de la vésicule. On réalise ainsi une épreuve intéressante pour rendre compte d'une façon précise de la contraction vésiculaire et du passage de la bile iodée dans le duodénum sous l'influence du repas gras.



*Radioactivité des échantillons de sang de M. L...
après absorption de TPB marqué.*

En promenant le compteur sur l'abdomen de notre malade, nous avons remarqué à la 19^e et à la 38^e heure un maximum de radioactivité au point de Mac Burney gauche, dû à l'élimination du produit dans le colon gauche et le sigmoïde.

M. L... est un sujet particulièrement obèse, qui présente une insuffisance hépatique. C'est ce qui explique les chiffres faibles que nous avons trouvés. Chez ce malade, il eût été illusoire de suivre au compteur la contraction de la vésicule sous l'influence du repas gras, la différence de radioactivité de la vésicule et du reste de l'organisme étant trop faible.

L'élimination du produit se faisant en faible partie par les reins, nous avons comparé les chiffres obtenus aux deux reins de nos malades. Ceux du rein droit sont toujours plus élevés que ceux du rein gauche, car ils sont influencés et augmentés par le voisinage de la vésicule qui contient le maximum de radioactivité.

On remarque que la région thyroïdienne est le siège d'une radioactivité importante. Ceci n'est pas dû à une libération d'iode radioactif au niveau de cet organe. Cette radioactivité importante nous semble due à la vascularisation de cet organe et au voisinage des vaisseaux sanguins du cou. Les chiffres trouvés dans la région précordiale sont presque les mêmes que ceux de la région thyroïdienne. Ils valent environ le double de ceux de la jambe droite dont l'irrigation sanguine est beaucoup plus faible.

3. Courbes d'élimination et d'iodémie.

Les divers résultats obtenus peuvent s'inscrire sous forme de courbes. Ils constituent une épreuve fonctionnelle chiffrée intéressant la sécrétion hépatique, l'excrétion biliaire et l'évacuation rénale et intestinale.

(voir figure, page 56)

Le comptage des échantillons de sang prélevés 2, 3 et 4 heures après absorption de la substance marquée permet de tracer deux courbes analogues à la courbe d'iodémie de la thèse de F. Jouan.

(voir figures, pages 57 et 58)

4. Examen radiographique de la vésicule de nos malades.

Après avoir cerclé au fil de plomb les limites de l'aire vésiculaire de Mme H... repérées au compteur de Geiger, nous avons radiographié cet organe. On remarque sur le cliché la coïncidence de l'image radiologique de la vésicule et de l'aire délimitée au fil de plomb.

Ensuite nous avons étudié la contraction de la vésicule qui est normale. A la diminution de radioactivité de la zone vésiculaire (1.545 coups-minute) et à son augmentation dans la zone duodénale (1.692) correspond un collapsus vésiculaire avec passage important de la bile iodée et radioactive dans le duodénum.

De même dans les clichés retardés, il y a coïncidence entre les zones radioactives intestinales et l'endroit où se trouve le produit iodé en voie d'évacuation.

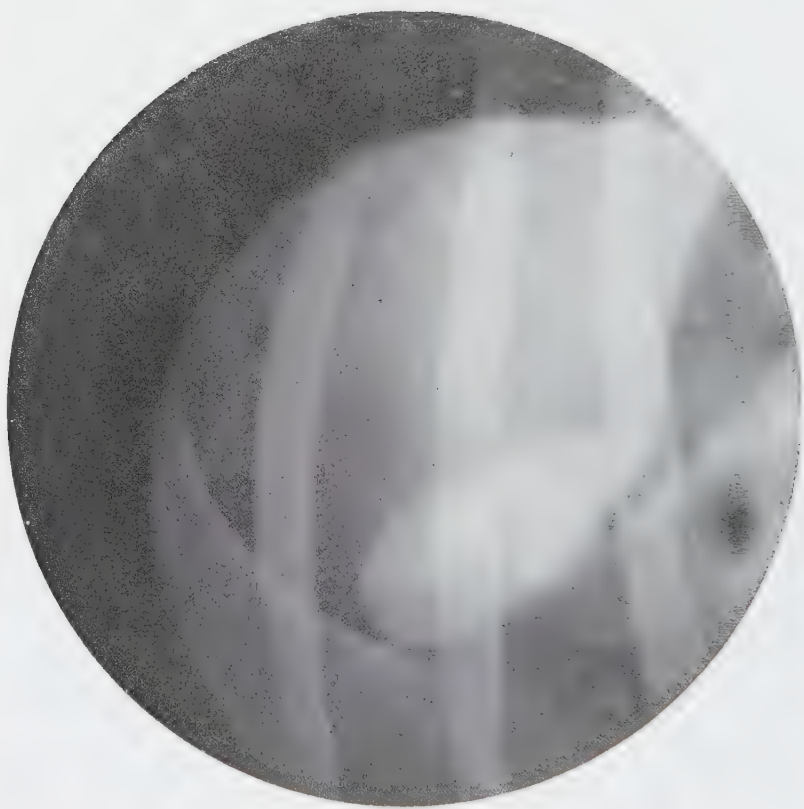
Chez M. L..., on note sur le premier cliché, une hépatographie montrant nettement une atrophie du lobe droit du foie et une vésicule de faible tonalité. C'est ce qui explique en plus de l'obésité du sujet le chiffre peu important trouvé au compteur de Geiger. Ce malade présente en outre une atonie de la vésicule. Sur les clichés retardés, on remarque également une coïncidence entre les zones intestinales radioactives et la localisation du produit iodé en voie d'évacuation.



Radiographie de la vésicule de Mme H... avant le repas gras.



Radiographie de Mme H... après repas de Boyden.



Radiographie de la vésicule de M. L...

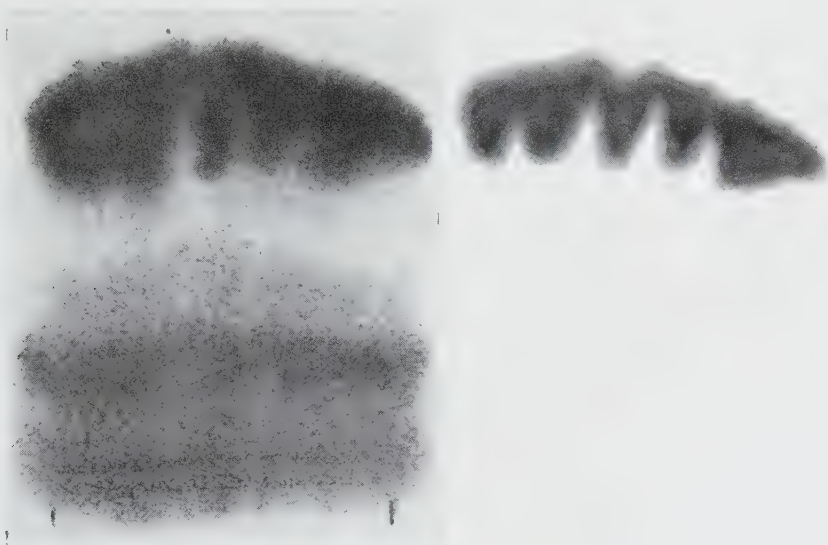
5. Électrophorèse et autoradiogramme des bandes.

Grâce à la courbe d'iodémie dans le sang de sujets ayant absorbé du TPB, nous avons pu faire des prises de sang aux environs de la période maximum d'iodémie. C'est à ce moment que le produit résorbé dans l'intestin grêle circule en majeure partie dans le sang, et principalement dans le sérum, qui va le véhiculer jusqu'au foie.

Les bandes d'électrophorèse de M. H... n'avaient pas une radioactivité très forte si bien que nous n'avons obtenu qu'un faible noircissement de la pellicule photographique dans la zone correspondant aux albumines et uniquement à cette zone.

Nous voulions savoir sur quels éléments du sérum le produit se fixait. C'est pourquoi nous avons analysé ce sérum par électrophorèse suivie d'autoradiogramme des bandes.

La comparaison de ces bandes et de leurs autoradiographies nous ont permis plusieurs constatations.



A gauche : *électrophorèse du sang de M. L...*

A droite : *autoradiogramme de cette bande.*

Par contre, les bandes d'électrophorèse de M. L... présentaient une radioactivité bien supérieure. Les autoradiogrammes sont très nets. Ils reproduisent la forme et le dessin exact de la trace laissée sur le papier par les albumines révélées par l'amido-Schwartz.

Nous avons donc la démonstration que le produit de contraste radioactif ingéré par le sujet se trouve dans le sang, fixé par les albumines.

1. Les sujets.

Il s'agit de trois malades de l'hôpital Pasteur :

— Mlle J..., 17 ans, est hospitalisée pour colite.

— M. U..., présente un foie colonial avec insuffisance hépatique comme le témoigne la perturbation des tests hépatiques.

— M. T... présente une artérite des membres inférieurs et une insuffisance rénale mise en évidence par l'épreuve à la phéno-sulfone-phtaléine et les épreuves de clearance rénale.

Comme nous voulons suivre essentiellement la résorption du produit, nous leur avons donné le TPB le matin, soit :

— pour Mlle J..., 150 μ c de TPB marqué et 3 g de TPB ordinaire,

— pour M. U... : 100 μ c et 4 g.

— pour M. T... : 100 μ c et 3 g.

Au bout de trois heures, nous leur avons fait une prise de sang, c'est-à-dire approximativement au maximum de la courbe d'iodémie.

Nous avons procédé à des comptages tout au long de la journée et pratiqué des radiographies de la région vésiculaire vers 20 heures, c'est-à-dire 12 heures après l'ingestion du produit.

2. Comptage de la radioactivité chez les trois sujets

Les divers comptages que nous avons pratiqués dans le courant de la journée et qu'il serait fastidieux de transcrire ici, nous ont montré la résorption intestinale du produit.

Pendant la première heure, on retrouve le produit dans l'estomac où se situe le maximum de radioactivité. Puis le produit chemine au travers des anses grêles en direction du cœcum. Bien entendu, les quantités de radioactivités diminuent au fur et à mesure que la résorption se produit. On retrouve également du TPB radioactif dans tout l'abdomen.

Au bout de 13 heures, l'aire vésiculaire de M. T... et M. U... présentait un maximum de radioactivité.

La vésicule de M. T... s'évacue peu sous l'influence du repas gras (Bladex) et le chiffre de radioactivité diminue très faiblement, coïncidant avec l'atonie que montrent les radiographies.

La contraction vésiculaire de M. U... sous l'influence du repas gras (Bladex) est plus importante et on conclue à une orthotonie vésiculaire.

Quant à Mlle J..., elle a pris un repas au bout de 11 heures et nous n'avons pu déterminer nettement un point vésiculaire où se situerait le maximum de radioactivité.

Dans les toutes premières heures, la région précordiale est le siège d'une radioactivité intense chez nos malades, ceci est dû à la présence du produit qui irradie à la partie du pôle supérieur de l'estomac. Puis la radioactivité de cette région baisse considérablement pour se

maintenir à peu près constante aux examens ultérieurs. Ces chiffres sont proches de ceux de la région thyroïdienne et sont supérieurs à ceux qu'on trouve à la jambe où l'irrigation sanguine est beaucoup moins importante.

3. Radiographies.

Les radiographies de M. U..., faites à 21 heures, montrèrent en position de de Abreu, une vésicule opacifiée presque normalement et dont l'évacuation est satisfaisante.

Celles de M. T... montrèrent dans la même position une vésicule plus pâle qui s'évacuait mal.

Nous n'avons pu mettre en évidence, à 21 heures, à cause sans doute d'un repas malencontreux, la vésicule de Mlle J... que l'on devine sur un cliché pris à 19 heures.

4. Electrophorèse et autoradiogramme des bandes.

Mlle J... a un protidogramme normal et l'autoradiogramme montre une fixation du TPB marqué sur la fraction albumine des protides dont il reproduit le dessin.

Le protidogramme de M. T... révèle une faible augmentation des γ -globulines avec une diminution des albumines. On note une bonne fixation du produit marqué sur ces dernières.

Le protidogramme de M. U... montre une augmentation considérable des globulines β et γ . On ne trouve pas de fixation de TPB marqué sur les protéines. Ce malade présentait peut-être un retard dans la phase sanguine de résorption du produit.

III. — TROISIEME SERIE

1. Les deux malades.

— Mme A..., 43 ans, ancienne coloniale ayant une filariose depuis 17 ans, présente actuellement des migraines et une asthénie importantes.

— Mme L. P..., 25 ans, hospitalisée pour bronchite aiguë.

Chacune de ces deux malades a reçu 3 g de TPB et 100 μ c de TPB marqué par l'iode 131.

Nous leur avons fait une prise de sang 3 heures après la prise du produit en vue d'une électrophorèse avec autoradiogramme des bandes.

2. Les comptages.

Ils ont lieu au bout de 16 et 20 heures à l'aide d'un appareil beaucoup plus sensible que celui dont nous nous étions servis précédemment ; ceci explique les chiffres élevés que nous avons obtenus :

M ^{me} A...	16 h. après absorption	20 h. après absorption	20 ^e après Boyden	2 h. après Boyden
Vésicule	10.900	12.600	5.720	6.375
2 ^e duodénum	1.200	900	975	1.100
3 ^e duodénum			986	1.400
Rein gauche	900	800		
Rein droit	725	1.450		
Pt sus-pubien	675	1.230		
Cœur	750	830		
Thyroïde	1.150	1.630		
Jambe	125			

M ^{me} L. P...	16 h. après absorption	20 h. après absorption	20 ^e après Boyden
Vésicule	3.290	3.428	2.686
2 ^e duodénum	1.260	1.236	1.278
3 ^e duodénum			1.500
Rein gauche	1.100	1.234	
Rein droit	1.537	3.617	
Pt sus-pubien	2.034	1.950	
Cœur	975	828	
Thyroïde	1.008	1.100	
Jambe	217		

Nous avons mesuré le point de Mac Burney et trouvé 4.468 à cause de la présence d'une grande quantité de produit dans le cœcum de cette malade.

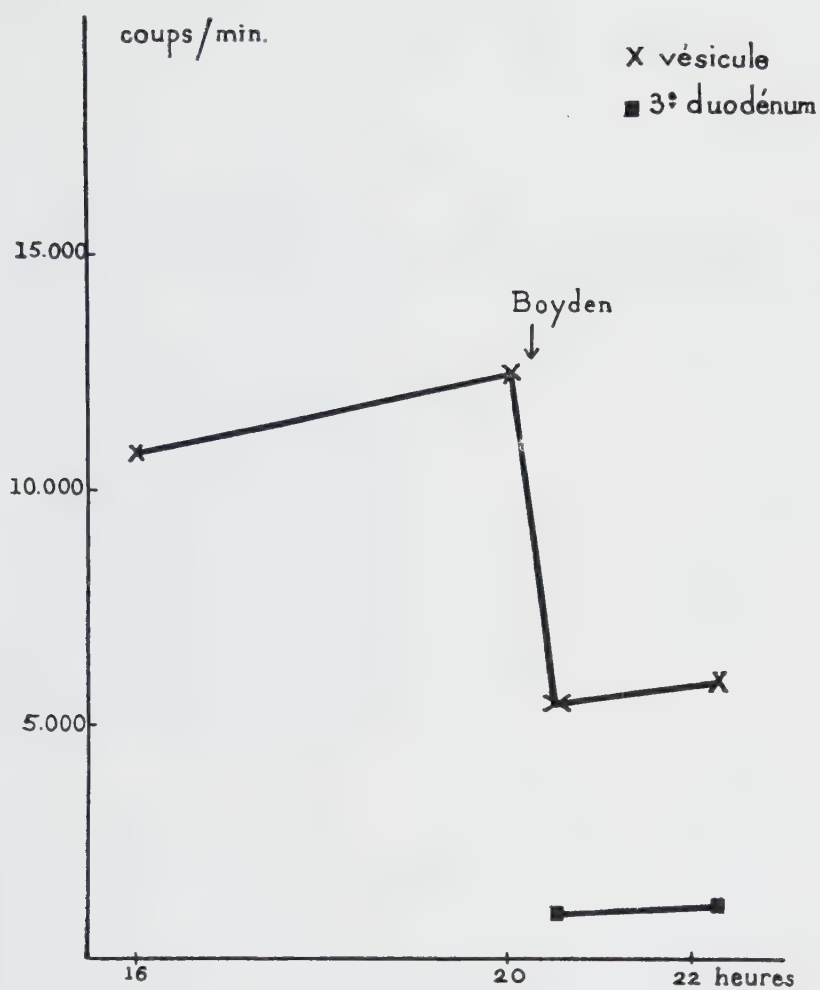
Ces résultats bruts appellent quelques remarques.

Nous avons pu, grâce à l'importante radioactivité de la vésicule de Mme A... dessiner la silhouette de cet organe sur la peau de la malade et nous retrouvons la forme de l'image radiographique. Si vingt minutes après le repas de Boyden sous forme de « Bladex » on trouve 5.720 au lieu de 6.375 deux heures après le repas, c'est que le dernier comptage a été fait très précisément au point maximum de radioactivité repéré par tâtonnement. On remarque le peu de radioactivité du troisième duodénum après le repas gras.

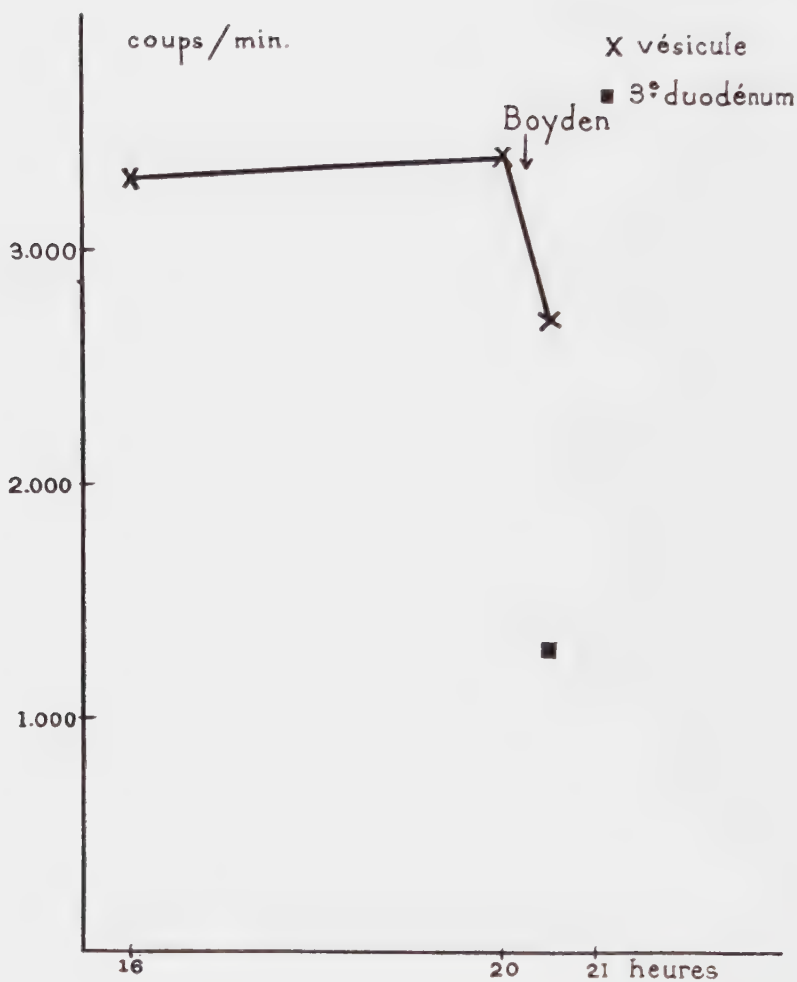
Signalons l'accumulation du produit dans la vessie entre la 16^e et la 20^e heure, de 675 à 1.230 coups minute, la malade n'ayant pas uriné entre temps.

La radioactivité de la vésicule de Mme L. P... est moins forte, mais on peut cependant tracer la projection de l'aire vésiculaire sur la peau de la malade. Elle s'évacue mal (de 3.428 à 2.686 coups) sous l'influence du repas gras (Bladex). Ces résultats concordent avec les radiogrammes qui montrent une vésicule de faible tonalité.

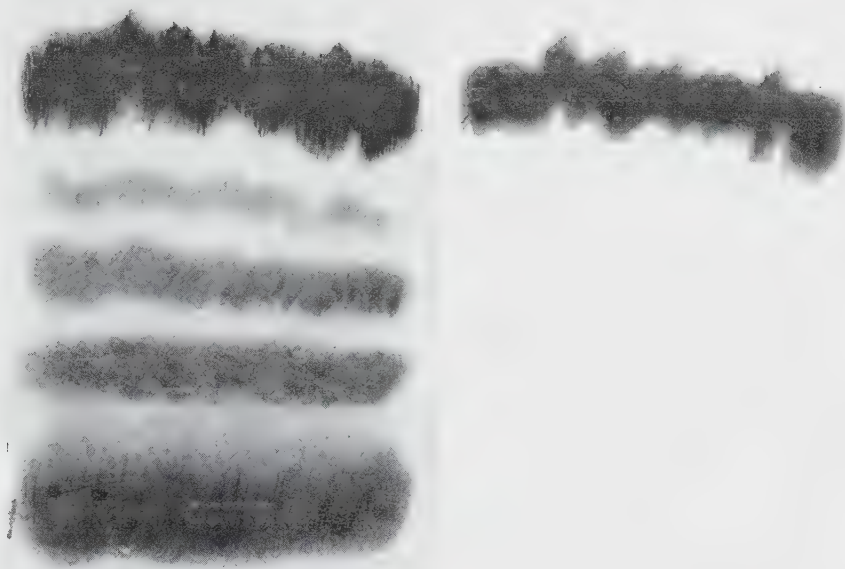
On note une stase importante du produit dans le cœcum au niveau duquel se situe le maximum de radioactivité 4.468 coups minute. Le cœcum et la vésicule sont séparés par une zone « blanche » fort nette.



*Courbes de radioactivité de la vésicule et du duodénum de Mme A...
après absorption de TPB radioactif.*



*Courbe de radioactivité de la vésicule de Mme L...
après absorption de TPB radioactif.*



A gauche : *Electrophorèse du sang de Mme L.P...*

A droite : *Autoradiogramme de cette bande.*

La thyroïde et le cœur ne présentent pas de grandes différences de radioactivité chez nos deux malades, ce qui exclue une libération d'iode radioactif au niveau de la thyroïde.

3. Courbes d'élimination vésiculaire.

Ces divers résultats peuvent s'inscrire sous forme de courbe, illustrant ainsi l'action du repas gras sur la vésicule qui se contracte et évacue la bile radioactive.

4. Examen radiographique de la vésicule de nos malades.

La tonalité de la vésicule de Mme A... est nette, montrant une vésicule bien opacifiée.

Sous l'influence du repas gras, cette vésicule s'évacue bien, dessinant des voies biliaires très grêles, pouvant expliquer les migraines fréquentes de la malade.

Quant à la vésicule de Mme L. P..., elle présente une mauvaise opacification et s'évacue mal sous l'influence du repas gras, ne mettant pas en évidence les voies biliaires. On note un important résidu intestinal au niveau du cœcum surtout.

5. Electrophorèse et autoradiogramme.

Les protidogrammes de Mme A... et de Mme L. P... sont normaux.

Les autoradiogrammes de ces bandes reproduisent exactement le dessin de la trace laissée sur le papier par les albumines révélées par l'amido-Schwartz, montrant la fixation du TPB par l'albumine du sérum.

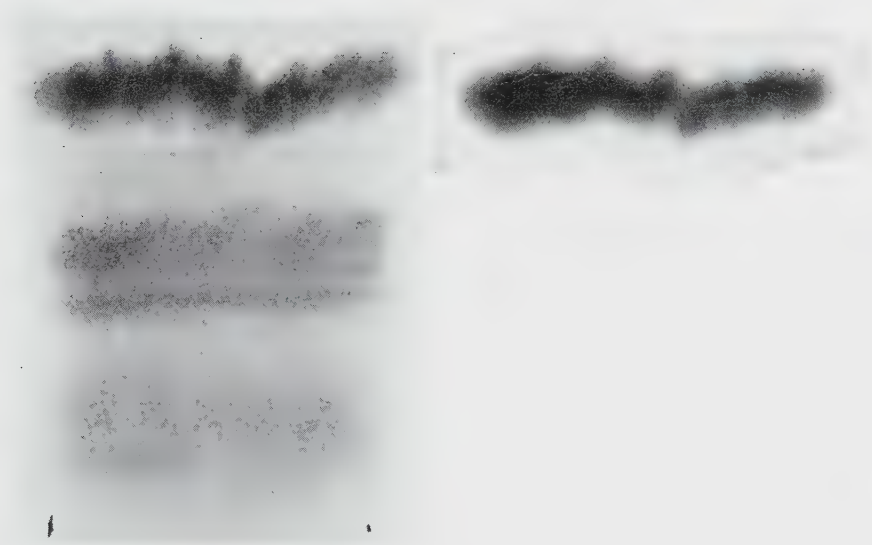
TRAVAUX SUR LE SANG IN VITRO

Nous avons utilisé quelques milligrammes du TPB radioactif pour une expérimentation *in vitro*. Nous voulions savoir si *in vitro* comme *in vivo*, la substance étudiée se fixait sur les mêmes éléments du sérum.

Pour cela, nous avons dissout 0,3 mg du TPB radioactif qui restait après fabrication des deux cachets dans 2 cc de solution tampon. Ensuite, nous avons pris un cc de cette solution et ajouté 2,5 cc de sérum d'un sujet normal. Nous avons laissé se mélanger ce liquide ainsi obtenu pendant 18 heures avant de procéder à la microélectrophorèse suivant la technique de Machebœuf et Rebeyrotte avec une solution tampon de véronal sodique pH 8,6.

Les bandes ont été séchées et mises au contact de films radiographiques sans écran pendant cinq jours environ, temps jugé nécessaire par l'examen préalable des bandes au compteur de Geiger. Au bout de ce temps, les bandes et les autoradiogrammes ont été révélés.

De la même façon qu'*in vivo*, on s'aperçoit que toute la radioactivité est dans la zone des albumines et dans cette zone seulement. Le noircissement photographique reproduit exactement leur dessin irrégulier.



A gauche : *Electrophorèse du sang d'un sujet normal
mélangé à du TPB marqué.*

A droite : *autoradiogramme de cette bande.*

Nous nous sommes demandé si le TPB migrerait de la même façon que les albumines du sérum ou était réellement lié aux albumines du sérum et migrerait avec elles.

Le TPB marqué dissout dans de l'eau et le TPB marqué mélangé à du sérum sanguin d'un sujet normal migrent à la même vitesse quand on pratique une électrophorèse à pH 8,6 au tampon de véronal.

Cependant, si on refait la même expérience avec un tampon d'acétate de sodium à pH 6,6 la vitesse de migration est différente : 0,6 mg TPB dissout dans 2 cc de sérum physiologique migre de près d'un cm plus loin que 0,6 mg TPB mélangé à 2 cc de sérum humain, reproduit le dessin des albumines de ce sérum. La distance d'un centimètre est ici importante car le protidogramme s'étale ici sur seulement 3 cm.

In vitro, le TPB est donc bien lié aux albumines.

1. Parce que mélangé au sérum humain, il reproduit par sa radioactivité, le dessin des albumines de ce sérum.

2. A pH convenable, le TPB dissout dans du sérum physiologique migre à une vitesse différente du TPB mélangé à du sérum humain.

On a donc la démonstration que le TPB radioactif et par conséquent le TPB ordinaire se fixe sur les albumines in vitro comme in vivo.

DISCUSSION

1. Traversée du système hépato-biliaire par le produit sans altération.

Grâce au TPB marqué et à des radiographies prises au cours de l'examen, nous avons pu suivre ce produit au cours de son passage à travers le tube digestif, le foie et les voies biliaires.

Nous avons mesuré la radioactivité de la vésicule et nous l'avons radiographiée. L'opacité de la vésicule a servi à plusieurs auteurs comme test de la fonction hépatique, car les radicaux iodés que sont les opacifiants biliaires traversent le foie sans être métabolisés. Il s'agit donc d'une filtration par la cellule hépatique. L'évaluation de la radioactivité vésiculaire par le TPB marqué semble constituer un test de la fonction hépatique, à condition que soient éliminées les causes d'erreur dues à une cholécystite ou à une lithiase. Il convient de remarquer ici l'analogie chimique entre certains produits utilisés pour tester la fonction hépatique et les opacifiants biliaires, en particulier le Tétraiode. Les faibles chiffres de radioactivité de la vésicule montrent une insuffisance hépatique en dehors de l'exclusion vésiculaire d'une lithiase ou d'une cholécystite.

Cette insuffisance hépatique s'accompagne peut-être d'une rétention sanguine du TPB radioactif comme le montrent les chiffres élevés obtenus en mesurant l'iodémie sur les échantillons de sérum.

Nous avons pu mesurer au compteur de Geiger la vidange vésiculaire sous l'influence du repas gras et le passage de la bile opaque dans le duodénum. Cette mesure constitue une épreuve volumétrique de la contraction de la vésicule, car les chiffres ont un rapport direct avec le volume de cet organe tandis qu'un examen radiographique ne peut donner qu'une surface représentant la projection de la vésicule. Ce test a son intérêt certain dans les dyskinésies et permet de comparer des chiffres pathologiques à des chiffres normaux, donnant des renseignements plus précis que ceux de l'examen radiologique. Il y a intérêt à joindre les deux examens : l'examen radiologique montrant des signes organiques et le marquage donnant des renseignements fonctionnels.

2. Néphrographie en cas d'insuffisance hépatique et rôle de trop-plein du rein.

Un point important du métabolisme des opacifiants biliaires mérite d'être souligné. Il s'agit du problème des néphrographies en cas d'insuffisance hépatique.

L'opacité du rein augmente souvent après administration de produit de contraste vésiculaire. Cette faible augmentation est considérée comme normale par les auteurs car les reins éliminent toujours une petite quantité d'opacifiant biliaire.

En cas d'insuffisance hépatique les reins doivent éliminer une plus grande partie du produit. A ce point de vue ils ont un rôle de « trop-plein » qui explique la faible toxicité des opacifiants biliaires chez les insuffisants hépatiques dont les reins fonctionnent normalement. Cette élimination rénale a servi de test de la fonction hépatique à H. Witzgall et U. Trebbin.

L'élimination d'opacifiant biliaire par les reins provoque parfois une pseudo-albuminurie observée par plusieurs auteurs. J. Cottet et J. Maillard ont indiqué dans la thèse de F. Jouan une méthode pour rechercher l'albuminurie réelle chez les malades ayant absorbé des opacifiants biliaires et pour distinguer cette albuminurie de la pseudo-albuminurie des produits iodés.

3. Fixation du produit opaque sur les protéines (transporteurs du produit).

Nos recherches à l'aide du TPB marqué par l'iode 131 par autoradiogrammes de bandes d'électrophorèse de sérum de sujets ayant absorbé du produit, montrent d'une façon particulièrement nette la fixation de ce produit sur les protéines. Dans le sang ce produit est lié très fortement aux albumines du sérum qui sont en quelque sorte leur « véhicule » de l'intestin vers le foie. Nous avons vu que les autoradiogrammes reproduisent très exactement le dessin des albumines des bandes d'électrophorèse.

Il en est de même quand on laisse *in vitro*, assez longtemps en contact, du sérum et du TPB radioactif. Ce dernier va se fixer sur les albumines comme le montrent les autoradiogrammes des bandes d'électrophorèse.

Ces travaux concordent avec les travaux similaires des auteurs allemands réalisés sur le Phéniodol (Bilisélectan) et le Biligrafin. On peut rapprocher de ces constatations plusieurs autres travaux.

Tout d'abord les auteurs qui ont recherché l'élimination d'un opacifiant biliaire par l'intestin et le rein, voire par un drain en cas de cholécystectomie, n'ont pas retrouvé la totalité de l'opacifiant évacué par l'organisme au bout de plusieurs jours. Il reste donc une partie, qui, selon nous, est fixée aux protéines sanguines et n'est pas éliminée tout de suite de ces protéines.

C'est également l'opinion de J.-H. Means qui, dans un travail sur la comparaison des tests de la fonction thyroïdienne, signale une particularité du dosage des protéines porteuses d'iode. Il y a, dit-il, un artefact important qui peut s'introduire dans la détermination des protéines porteuses d'iode. Les opacifiants de la vésicule contenant de l'iode s'accrochent aux protéines du sérum et restent dans le sang circulant pendant des mois. Ils peuvent être dosés comme protéines porteuses d'iode qui n'est pas due à la thyroxine. Même si un patient a eu une cholécystographie depuis un an, ses protéines porteuses d'iode ne peuvent refléter fidèlement son taux sanguin d'hormone thyroïdienne. H.-D. Bang et Johan Georg ont fait les mêmes constatations.

A rapprocher également de ceci, l'étude d'Olle Olson sur les cholécystographies au Tétraiode chez les nourrices. Le Tétraiode administré par voie buccale passe dans le lait de la mère, ce qui entraîne d'une part une perte de contraste de la vésicule, et d'autre part, une irritation du tractus digestif du nourrisson. La perte de contraste qui peut être très faible par rapport à la quantité de substance ingérée, semble dans certains cas, pouvoir empêcher le remplissage de la vésicule par la substance opaque et faire croire à une exclusion de cet organe. Cela ne peut nous surprendre quand on se rappelle la composition du lait formé essentiellement de glucides, lipides et surtout protides mêlés à des sels minéraux en solution aqueuse.

K.-H. Holmdahl a obtenu chez 20 nourrices sur 21, une opacification vésiculaire grâce surtout au Télépaque. La seule exclusion vésiculaire était due à des calculs. Il n'a pas noté de réaction chez les enfants. Il a retrouvé le produit dans le lait et l'a dosé.

Il y a là un métabolisme d'exception du produit de contraste vésiculaire, qui est entraîné par les protides et excrété avec eux dans le lait.

Ainsi est mis en évidence le rôle des protides et de l'albumine, en particulier comme transporteur de la substance de contraste vésiculaire dans le sang.

4. L'hypoprotidémie peut-elle expliquer une absence d'opacification des voies biliaires ?

Nous avons vu que les opacifiants biliaires sont liés à l'albumine du plasma qui les véhicule jusqu'au foie où ils sont ensuite éliminés dans la bile. Est-ce que la diminution des protides et en particulier de l'albumine pourrait expliquer dans une certaine mesure l'absence d'opacification du système biliaire, le produit opaque ne pouvant se rendre au foie faute de « moyen de transport » ?

Or, il convient de remarquer que chez les malades il existe toujours une quantité importante d'albumine dans la masse sanguine totale. D'autre part, la circulation du sang est tellement rapide que les protéines qui déchargent dans le foie l'opacifiant biliaire retournent immédiatement dans la circulation et peuvent en absorber d'autres. Les modifications du protidogramme doivent donc intervenir à peine. Elles ne peuvent expliquer la mauvaise opacification biliaire.

C'est d'ailleurs ce que nous avons constaté dans une étude portant sur 62 malades de la clinique médicale thérapeutique de l'hôpital Saint-Antoine du Professeur Lemaire, avec J. Cottet, J.-H. Lavergne et R. Lehmann. Nous avons comparé l'opacification biliaire au protidogramme. Nous avons pu ainsi constater qu'en cas de mauvaise opacification de la voie biliaire principale, on obtenait 59,4 % des protidogrammes perturbés (en général baisse des albumines, augmentation des γ -globulines) et dans le cas contraire (bonne opacification des voies biliaires), 39,7 % des protidogrammes sont perturbés.

Ces constatations concordent avec celles d'un tableau de 30 malades étudiés par E. Samuel, J. Gluckman et J. Barlow. Ces auteurs ont pratiqué un Biligrafin (20 cc) à des malades en faisant précéder l'examen radiologique d'une électrophorèse du sérum sanguin. En cas de bonne opacification des voies biliaires, le protidogramme était normal ou légèrement perturbé chez leurs malades.

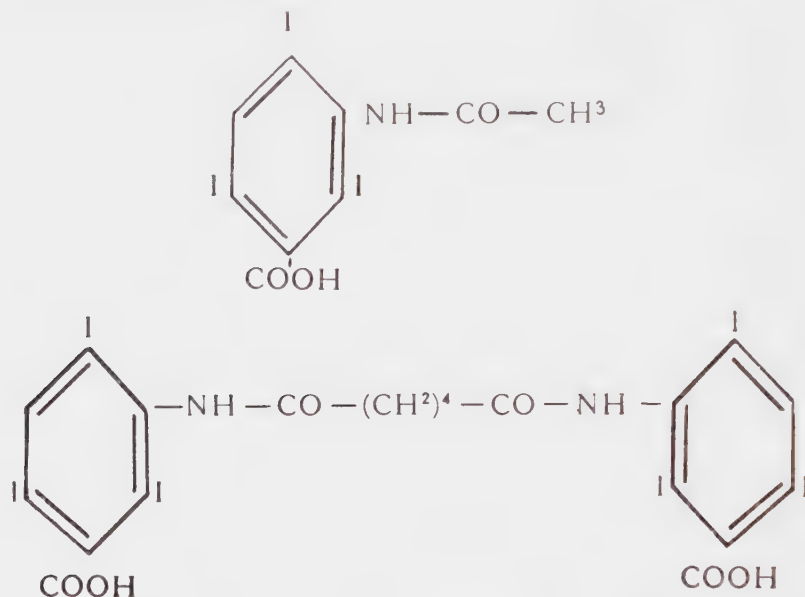
P. Uhlenbruck a obtenu sur 24 cas 8 cholécystographies négatives en cas d'augmentation des α_2 et des β -globulines à l'électrophorèse pratiquée 24 heures après l'administration de 40 cc de Biligrafin. Pour lui, les modifications de l'électrophorèse (témoins d'une lésion importante du parenchyme hépatique) seraient une contre-indication relative du Biligrafin.

5. Substances hépatotropes et néphrotropes.

Il y a plusieurs métabolismes des produits iodés dans l'organisme : certains allant à la thyroïde, d'autres au foie, d'autres enfin étant éliminés par les reins. Le métabolisme des produits iodés allant à la thyroïde intéresse électivement les iodures et leurs dérivés. On remarque que dans ce cas l'iode intervient directement dans les réactions chimiques.

Il n'en est pas de même du métabolisme des substances iodées hépatotropes et néphrotropes. Il s'agit là de radicaux sur lesquels est fixé l'iode. L'iode n'intervient pas dans les réactions ; c'est pourquoi on n'obtient pas de décomposition de ces substances ni de perturbation du métabolisme thyroïdien.

Tout d'abord il y a lieu de remarquer qu'il existe des parentés chimiques entre les opacifiants biliaires et les opacifiants urinaires. C'est ainsi que l'acide 2-4-6-triiodo 3 acétamino-benzoïque est un opacifiant urinaire (Urokon, Acétiodone, Iodopaque), tandis que son dérivé l'acide di 3 carboxy 2-4-6 triiodanilide adipique (Biligradin) est un opacifiant biliaire.



Leurs sels de sodium et de méthylglucamine sont utilisés couramment.

Certains auteurs ont prétendu que l'hépatotropisme était lié à la grosseur moléculaire. Cette opinion nous semble inexacte. Le poids moléculaire des substances hépatotropes et néphrotropes étant trop variable pour qu'on puisse en tirer des conclusions.

Les auteurs américains ont étudié les conditions nécessaires pour qu'une substance soit excrétée par la bile.

B.-S. Epstein, S. Netelson et B. Kramer ont étudié les conditions optima pour un opacifiant biliaire. Ce sont du point de vue chimique :

1° la présence d'un groupement phénolique qui est connu pour son hépatotropisme. Le foie l'élimine (fonction antitoxique de cet organe) sous forme de sulfate ou glucuronide.

2° la présence d'un groupement carboxyl pour la formation d'un sel de sodium qui facilite sa solution dans la bile.

3° la molécule doit être suffisamment riche en iode pour rendre la bile radiopaque.

4° les composés doivent être liposolubles pour traverser le foie et la vésicule. S'ils étaient hydrosolubles ils traverseraient le rein. Pour augmenter cette liposolubilité on utilise un noyau iodé aromatique avec une chaîne latérale aliphatique. L'augmentation progressive d'une chaîne aliphatique augmente la liposolubilité et l'inertie chimique en diminuant l'hydrosolubilité.

Ces auteurs étudièrent 31 composés. Pour eux, les meilleurs de la série contenaient des noyaux saturés de 5 à 8 atomes de carbone.

J.-O. Hoppe et S. Archer prouvèrent qu'il était possible de remplacer la fonction phénol jugée jusque là nécessaire par la fonction amine. Ils obtinrent des résultats optimum avec les produits di-iodés, quand la chaîne latérale approchait de 7 carbones, tandis qu'avec les dérivés de l'acide alcaloïque 5 carbones constituaient le nombre idéal pour cette même chaîne latérale.

En 1953 pour ces mêmes auteurs deux conditions sont requises pour un bon opacifiant biliaire :

1° Un noyau riche en iode,

2° Une chaîne latérale ayant un groupement carboxyl et un groupement lipophile de grandeur convenable pour fournir une absorption et une excrétion directes par la bile.

Pour E.-W. Chesney et J.-O. Hoppe, un agent cholécystographique oral satisfaisant devrait avoir outre une richesse en iode, un groupement lipophile de taille optimum pour l'excrétion directe dans la bile plutôt que dans l'urine et une balance entre les groupements lipophiles et hydrophiles pour l'absorption intestinale. Le composé devrait être rapidement éliminé.

Cependant pour nous la propriété essentielle qui oriente les substances de contraste vers le foie est leur forte liaison avec les albumines du plasma. Nous savons depuis les travaux de R. Crismer sur le Tétraiode et le Phéniodol et les travaux allemands sur le Phéniodol (Bilisélectan) et le Biligrafin marqués par l'iode 131 que les opacifiants biliaires sont liés aux protéines et principalement à l'albumine du plasma. Nous avons étudié cette liaison avec du TPB marqué par l'iode 131 et montré précédemment que les albumines constituaient en quelque sorte le support de la substance iodée dans le sang. La forte liaison entre la substance iodée et l'albumine entraîne, à notre avis, cette substance vers le foie où a lieu le remaniement constant des protides et en particulier de l'albumine. Le foie par ses fonctions antitoxique, chromagogue et protéinopexique débarrasse les albumines des substances iodées qui se sont fixées sur elles et évacue ces substances par la bile, réalisant ainsi une opacification des voies biliaires.

Il n'en est pas de même pour le rein. Les substances qui sont éliminées par cet organe, dont le rôle a souvent été comparé à celui d'un simple filtre, ne s'absorbent que peu aux protéines plasmatiques comme l'ont montré F. May et M. Schiller pour l'urographine et ne sont pas modifiées dans leur métabolisme.

Nous avons vu plus haut qu'en cas d'insuffisance hépatique, les opacifiants biliaires étaient éliminés par le rein. Mais les opacifiants urinaires, en cas d'insuffisance rénale ne sont pas éliminés par la vésicule. Sur les urographies de ces malades on ne retrouve ni image rénale, ni image de la vésicule biliaire. Les opacifiants urinaires stagnent pendant un certain temps dans l'organisme avant d'être éliminés très lentement par le rein, leur concentration insuffisante ne permettant pas de mettre en évidence l'appareil urinaire sur des radiographies. La raison de ce phénomène de non-élimination par le foie des opacifiants urinaires chez les insuffisants rénaux, nous semble être l'absence d'entraînement de ces produits vers le foie, c'est-à-dire leur absence de liaison ou leur liaison trop faible avec les albumines du sérum.

H. Bennhold, H. Ott et M. Wiech ont étudié en 1950 les différentes liaisons avec les protéines, du plasma, des substances qui traversent le foie et le rein. Ces travaux ont été effectués sur des substances colorantes ou iodées à l'aide de l'électrophorèse en cellule. Pour examiner le mode de liaison des matières qui traversent le foie, ils ont utilisé la Bromosulfaléine, l'Azorubine, l'Iodotétragnost dont l'élimination par le foie était bien connue, et le bleu de bromophénol qui est éliminé par la bile et seulement en quantité minime par l'urine. Dans tous les cas la substance colorante était liée aux protéines. Ils ne purent trouver qu'une seule fois une trace minime de Bromosulfaléine à peine visible sur l' α 2 globuline. Il y avait toujours une forte liaison à l'albumine. Qu'il y ait parfois migration de matière colorante libre, tient à ce que l'addition dans quelques recherches de contrôle fut augmentée jusqu'à des concentrations élevées non « physiologiques » pour obtenir d'une part, des images fortement colorées et d'autre part, pour saisir les faibles possibilités de liaisons avec la fraction globuline. En associant deux matières colorantes, l'albumine est capable de se lier à ces deux matières.

Pour étudier les matières colorantes qui traversent le rein, ces auteurs utilisèrent le Rouge-phénol, chimiquement très peu différent du Bleu de Bromophénol, l'Indigocarmin et le Victoria-violet. Les substances qui traversent le rein n'adhèrent à l'albumine sérique que suivant une liaison lâche. De même les milieux de contraste du rein se comportent comme les matières colorantes à élimination rénale. Ils sont toujours en liaison instable avec le sérum albumine. Ces auteurs ont mis en évidence le rôle du Collidon (colloïde synthétique de polyvinyl pyrrolidone) comme entraîneur des substances vers le rein. Ce produit introduit dans l'organisme capte les diverses substances hépatotropes et les entraîne avec lui dans l'urine.

Nous constatons que la forte liaison avec l'albumine des substances iodées les dirige vers le foie où elles sont éliminées par la bile, tandis qu'une faible liaison ou l'absence de liaison avec l'albumine dirige les substances iodées vers le rein où elles sont éliminées par l'urine. Cette propriété semble non seulement s'appliquer aux opacifiants biliaires (le TPB en particulier) qui s'opposent ainsi aux opacifiants urinaires, mais encore d'une façon plus générale aux substances hépatotropes par rapport aux substances néphrotropes, comme l'ont montré H. Bennhold, H. Ott et M. Wiech pour les colorants. Il est possible que l'électrophorèse du sérum de sujets ayant reçu une substance marquée suivie d'autoradiogramme puisse contribuer à l'étude de ce produit et déterminer en particulier ses propriétés hépatotropes ou néphrotropes.

6. Le T.P.B. marqué a-t-il un intérêt thérapeutique ?

Nous avons vu qu'en 1952 Glover H. Copher et ses collaborateurs utilisèrent le Tétraiode marqué pour le traitement des cancers du foie et des voies biliaires avec une survie d'au moins quatre ans chez un malade sur quatre.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'utiliser le TPB marqué dans ce but. Mais il semble que ce produit à forte dose (plusieurs millicuries) réaliserait une irradiation meilleure du système hépato-biliaire. Le TPB est plus hépatotrope que le tétraïode et se concentre mieux dans la vésicule comme l'ont montré diverses études comparatives sur les opacifiants biliaires. Il contient 68,2 % d'iode alors que le tétraïode n'en contient que 58,6 %.

Il faut faire ici une réserve. Dans toute irradiation du foie par rayons X ou par autres agents physiques, on ne peut donner que des quantités minimales de radiations nettement en dessous des doses cancéricides. En effet, la destruction des cellules hépatiques par les radiations entraîne rapidement des perturbations dans l'organisme (asthénie très marquée, anémie...) conduisant à bref délai à la mort.

Il est possible que le TPB radioactif ait un intérêt comme traitement palliatif chez certains sujets porteurs de cancer hépato-biliaire inopérable, ces sujets étant convenablement triés (on éliminera en particulier les ictériques, à cause de la fuite rénale du produit chez eux).

CONCLUSION

L'étude du métabolisme de l'acide α triiodo 2-4-6-phénoxybutyrique marqué par l'iode 131 et les travaux antérieurs réalisés sur d'autres opacifiants biliaires nous permettent un certain nombre de constatations.

1° Ces produits traversent le système hépato-biliaire sans altération. La mesure de la radioactivité de la vésicule opacifiée par du TPB marqué, permet de tester la fonction hépatique en dehors d'une exclusion vésiculaire (lithiase, cholécystite par exemple).

On peut apprécier d'une façon chiffrée la vidange de la vésicule sous l'influence du repas gras.

2° En cas d'insuffisance hépatique, les reins suppléent au foie pour éliminer ces produits et réalisent des néphrographies.

3° Les autoradiogrammes de bandes d'électrophorèses de sujets ayant absorbé du TPB marqué par l'iode 131 montrent que cet opacifiant biliaire est porté dans le sang par la fraction albumine des protéines. Il en est de même pour les autres opacifiants biliaires.

4° Du point de vue purement clinique, la diminution des albumines du sérum ne permet d'expliquer une mauvaise opacification des voies biliaires que dans une très faible mesure, car il existe toujours une quantité importante d'albumine dans la masse sanguine totale. De plus, étant donné la vitesse de la circulation du sang, les protéines qui ont déchargé dans le foie l'opacifiant biliaire peuvent ensuite en absorber d'autre. C'est ce que nous avons constaté dans une étude clinique sur 62 malades : il y avait plus de protidogrammes perturbés chez les malades aux voies biliaires mal opacifiées que chez les malades aux voies biliaires radiologiquement visibles.

5° La forte liaison des substances iodées avec l'albumine constituerait, à notre avis, leur hépatotropisme. Les radicaux iodés faiblement fixés aux albumines ou non fixés sont éliminés par les reins. L'électrophorèse du sérum de sujets ayant reçu une substance marquée suivi d'autoradiogramme des bandes pourrait déterminer les propriétés hépatotropes ou néphrotropes de cette substance.

6° L'administration de T.P.B. marqué par l'iode 131 à forte dose de radioactivité a peut-être un intérêt dans l'irradiation in situ des cancers du foie et des voies biliaires.

BIBLIOGRAPHIE

Introduction générale.

- CHEVROT (L.), VIALLET (P.), EISENBETH (R.) et AUBRY (P.). — Remarques à propos des indications de l'exploration hépato-biliaire par les nouveaux produits de contraste intraveineux. — *J. Radiol. et Electrol.* 36, p. 269, 1955.
- WITZGALL (H.) et TREBBIN (U.). — Elimination urinaire du Biligrafin, chromo-diagnostic de la fonction hépatique. — *Arztl. Wschr.*, 10, p. 178, 1955.
- TREBBIN (U.). — Valeur fonctionnelle du foie et élimination du sel de sodium de l'acide di (3 carboxy 2-4-6-triiodanilide) adipique. — Thèse Berlin, 1954.
- GERARD (G.) et NEL (M.). — Radiographie des voies biliaires. *Répertoire médical pratique* (n° iconographiques), n° 1, p. 23, 1955.

Travaux antérieurs.

TETRAÏODE

- GRAHAM (E.-A.) et COLE (W.-H.). — Examen radiologique de la vésicule biliaire. Rapport préliminaire d'une nouvelle méthode utilisant l'injection intraveineuse de Tétrabromophénol-phtaléine. — *J.A.M.A.*, 82, p. 613, 1924.
- CRISMER (R.). — Répartition de la tétraïodophénolphtaléine entre les diverses fractions sanguines. — *C.R. Soc. Biol.*, 140, p. 819, 1946.
- CRISMER (R.). — Etat physicochimique dans le plasma de la tétraïode-phénol-phtaléine et du β (oxy 4 diiodo 3,5 phényl) phényl α propionate disodique. — *C.R. Soc. Biol.*, 140, p. 1043, 1946.
- CRISMER (R.). — La résorption intravésiculaire de la tétraïode-phénol-phtaléine. — *C.R. Soc. Biol.*, 140, p. 1219, 1946.
- OLSON (O.). — L'allaitement, cause d'erreur pour la cholécystographie. — *Acta radiologica*, 24, p. 489, 1943.
- COPHER (G.-H.), WALLINGFORD (V.-H.), SCOTT (W.-G.) et COLL. — Irradiation directe de Carcinome du foie et des voies biliaires au moyen de l'iode radio-actif dans le tétraïode. — *Am. J. of Rentgenology*, 67, p. 964, 1952.

PHENIODOL

- CRISMER (R.). — Vitesse et mode d'élimination de l'acide (oxy 4 diiodo 3,5 phényl) β phényl α propionique chez l'homme. — *C.R. Soc. Biol.*, 140, p. 907, 1946.
- CRISMER (R.). — Répartition de l'oxy 4 diiodo 3,5 phényl β phényl α propionate disodique entre les diverses fractions sanguines. — *C.R. Soc. Biol.*, 140, p. 1042, 1946.

- CRISMER (R.). — Excrétion urinaire de l'acide (oxy 4 diiodo 3,5 phényl) β phényl α propionique dans l'occlusion expérimentale du cholédoque. — *C.R. Soc. Biol.*, 140, p. 1178, 1946.
- CRISMER (R.). — Excrétion biliaire, urinaire et intestinale de l'acide (oxy 4 diiodo 3,5 phényl) β phényl α propionique. — *C.R. Soc. Biol.*, 140, p. 1042, 1946.
- CRISMER (R.). — La résorption intravésiculaire de l'acide β (oxy 4 diiodo 3,5 phényl) phényl α propionique. — *C.R. Soc. Biol.*, 140, p. 1179, 1946.
- CRISMER (R.). — La résorption vésiculaire de l'acide β (oxy 4 diiodo 3,5 phényl) phényl α propionique dans la cholécystite expérimentale aiguë. — *C.R. Soc. Biol.*, 140, p. 1221, 1946.
- CRISMER (R.). — Contribution à l'étude pharmacodynamique de l'acide β (oxy 4 diiodo 3,5 phényl) phényl α propionique. 1^o Voie et vitesse d'excrétion et d'élimination. — *Arch. intern. Pharmacod.*, 72, p. 138, 1946. — 2^o Absorption intestinale. — *Bull. Soc. Chimie biol.*, 29, p. 285, 1947.
- CRISMER (R.). — Recherches nouvelles sur la pharmacodynamie du Bilisélectan : son absorption intestinale, son excrétion biliaire et urinaire, son comportement dans la vésicule biliaire. — *J. Radiol. et Electrol.*, 28, p. 229, 1947.
- CRISMER (R.). — Contribution à l'étude de la cholécystographie. — *Acta Gastro-entérologica Belg.*, 10, p. 279, 1947.
- LEVRAT (M.), BRETTE (R.), DEVIC (M.) et WEGELIN (E.). — Les modifications de la visibilité radiologique de la vésicule biliaire dans les cirrhoses. — *Arch. Mal. Appareil digestif*, 41, p. 79, 1952.
- BOURNE. — Les modifications de la visibilité radiologique de la vésicule biliaire dans les cirrhoses alcooliques. — *Thèse*, Lyon, 1952.
- OESER (H.) et BILLON (H.). — Etudes avec le bilisélectan marqué. — *Fortch. a. d. Gob. d. Roentgen*, 74, p. 197, 1951.
- ŒFF (K.), FROMMHOLD (W.), PEZOLD (F.-A.) et SCHUCHTER (A.). — Le problème d'une épreuve fonctionnelle du foie avec le Bilisélectan marqué. — *Klin. Wochschrft.*, 31, p. 123, 1953.
- OESER (H.) et BILLON (H.). — Etudes avec le Bisélectan marqué. — *Fortch. a. d. milieux de contraste marqués. — Fortch. a. d. Geb. d. Roentgen*, 76, p. 431, 1952.
- ŒFF (K.). — Etude par électrophorèse sur papier de la liaison du Bilisélectan radioactif avec les albumines du sérum. — *Arch. Exp. Path. et Pharm.*, 222, p. 523, 1954.
- GARNIER-MOIROUX (P.). — Elimination urinaire de l'acide D.I.P. acide α phényl β (diiodo 3,5 hydroxy 4 phényl) propionique. Etude cinétique et variations dans les états précirrhotiques et cirrhotiques. — *Thèse de Pharmacie de Lyon*, 1953.
- RADAKOVICH (M.), PEARSE (H.-E.) et STAIN (W.-H.). — Les composés organiques iodés comme moyens de contraste pour les diagnostics radiologiques. XIV. — L'influence de la fonction pancréatique sur la cholécystographie. — *New-York State J. Méd.*, 51, p. 2880, 1951.
- RADAKOVICH (M.), GREENLAW (R.-H.) et STAIN (W.-H.). — Les composés organiques iodés comme moyens de contraste pour les diagnostics radiologiques. X. — Interrelation de la vésicule biliaire et du pancréas. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 77, p. 156, 1951.

L'ACIDE IOPANOIQUE

- HOPPE (J.-O.) et ARCHER (S.). — Observations sur une série de dérivés de l'acide arytriiodoalcanoïque avec une référence particulière pour un nouveau milieu cholécystographique, le Télépaque. — *Am. J. of Roentgen.*, 69, p. 630, 1953.
- PAPA (D.), GINSBERG (H.-F.), LEDERMAN et DE CAMP (V.). — Diagnostic radiologique VII agents cholécystographiques. — *J. Am. Chem. Soc.*, 75, p. 1107, 1953.
- MC CHESNEY (E.-W.) et HOPPE (J.-O.). — Observations sur le métabolisme de l'acide iodopanoïque (Télépaque). — *Arch. intern. Pharmacodyn. et Thérap.*, 99, n° 2, 127.
- SCHRODER (S.) et ROONEY (D.). — Excrétion du Télépaque chez l'homme. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 83, 544, 1953.
- SCHARIDO (R.). — Cholécystographie. — *Radiology*, 62, n° 2, 245, 1954.
- CUNIFF (C.-L.), DOLAN (M.-A.) et LEEVY (C.-M.). — Cholécystographie dans la cirrhose portale anictérique. — *Gastro-enterol.*, 25, p. 557, 1953..

CINAMIODYL

- GUERBET (A.). — Travaux non publiés.
- HUDAK (A.). — Cholangiographie per os et le pancréas en radiologie. — *Radiol. Clin.*, 24, p. 113, 1955.
T.P.B.
- REDEL (J.) et COTTET (J.). — Action hypocholestérolémiante de quelques acides acétiques disubstitués (première communication). — *C.R. Ac. Sc.*, 236, p. 2553, 1953.
- REDEL (J.), MAILLARD (J.) et COTTET (J.). — Substances hépatotropes (deuxième communication) opacifiants biliaires. — *Bull. Soc. Chim. France*, p. 342, 1954.
- LEHMANN (R.), JOUAN (F.) et COTTET (J.). — Etude radiologique d'un nouvel opacifiant biliaire l'acide α (triiodo 2-4-6 phénoxy) butyrique ou 4.114 Th. — *Presse méd.*, 62, p. 122, 1954.
- JOUAN (F.). — Données actuelles de la cholécystographie orale. Etude d'un nouvel opacifiant biliaire : le 4.114 Th acide α (triiodo 2-4-6 phénoxy) butyrique. — *Thèse de Paris*, 1955.

BILIGRAFIN

- FROMMHOLD (W.). — Nouveaux produits de contraste pour l'urographie et la cholécystographie. *Conférence présentée à la session de la Soc. Radiol. de Rhénanie - Westphalie*, Dusseldorf, 16-17 mai 1953.
- FROMMHOLD (W.). — Un nouveau moyen de contraste pour la cholécystographie intraveineuse. — *Fortch. a. d. Geb. d. Roentgen.*, 79, p. 283, 1953.
- OESER et FROMMHOLD (W.). — Cholécystographie. Un nouveau milieu de contraste : Biligrafin. — *Acta Radiol.*, 43, p. 355, 1955.
- HORNYKIEWYTSH (T.). — La visualisation des canaux biliaires par le Biligrafin. — *Conférence à la session d'automne de la Soc. Radiol. méd.*, Hesse à Bad-Hambourg, 1953.
- HORNYKIEWYTSH (T.) et STENDER (H.-S.). — Cholangiographie intraveineuse. — *Fortch. a. d. Geb. d. Roentgen.*, 73, p. 292, 1953.

- GAEBEL (E.) et TESCHENDORF (W.). — Mise en évidence des canaux biliaires par le Biligrafin. — *Roentgen-Blätter*, 6, p. 162, 1953.
- LANGECKER (H.), HARWART (A.) et JUNKMANN (J.). — Les dérivés de l'acide 2. 4. 6. triiodo 3 acétylaminobenzoïque en tant que produits de contraste. — *Arch. f. Exp. Path. et Pharmacol.*, 220, p. 195, 1953.
- FEISSLY (R.). — Sur le comportement physiologique des opacifiants biliaires utilisés dans la radiographie des voies biliaires. — *Radiologica clin.*, 24, p. 291, 1955.
- ARIANOFF, HENRARD (E.) et VAN ROSSUM (R.). — La cholécystographie intraveineuse. *Acta Gastroenterologica Belgica*, 16, p. 736, 1953.
- LEUPOLD (F.) et HENCK (F.). — *Fortsch. a. d. Geb. d. Roentgen.*, 83, p. 464, 1955.
- HARE (W.C.S.). — Les indications pour la cholécystographie intraveineuse. — Rapport préliminaire. — *Méd. J. Australia*, 42, p. 823, 1955.
- PRIEWE (H.), RUTKENS (R.), PIRNER (K.) et JUNKMANN (K.). — Dérivé de l'acide 2. 4. 6. triiodo 3 amino benzoïque. — *Chem. Berichte*, 87, 651, 1954.
- NEMOURS-AUGUSTE (S.) et BARAG (N.). — La cholangio-cholécystographie intraveineuse. Opacification des voies biliaires intra- et extra-hépatiques par une nouvelle substance. — *Presse méd.*, 61, p. 1244, 1953.
- NEMOURS-AUGUSTE (S.) et BARAG (N.). — Cholangio-cholécystographie. Considérations préliminaires sur 100 observations. Action pharmacodynamique. — *Presse méd.*, 62, p. 300, 1954.
- SENEQUE (J.), LE CANUET (R.), DEBRAY (Ch.), ROUX (M.) et AUSSAGE (J.). — La cholangiographie par voie veineuse. Sa place dans l'exploration des voies biliaires. — *Presse méd.*, 62, p. 281, 1954.
- NADAL (R.) et VIGNEAU (J.). — Une nouvelle méthode d'exploration des voies biliaires. — *Presse méd.*, 62, p. 293, 1954.
- CAROLI (J.), PORCHER (P.), M^{me} GILLES (E.), LEDOUX (J.) et CHARPENTIER. — La part de l'angiographie intraveineuse dans le diagnostic des maladies des voies biliaires. — *Sem. Hôp.*, p. 1279, 1954.
- LEDoux (J.). — Apport de l'angiographie intraveineuse. Sa place dans l'étude des voies biliaires. — *Thèse de Paris*, 1954.
- CACHERA (R.), CAROLI (J.) et BOLGERT (M.). — Maladies du foie, des voies biliaires et du pancréas. — *Collection médico-chirurgicale à révision annuelle*, Ed. Flammarion, p. 320, mise à jour de 1955.
- PORCHER (P.). — Valeur physiologique des procédés modernes d'exploration des voies biliaires. — *Radiologia clin.*, 24, p. 282, 1955.
- SARACCA (L.). — Etude de la physiologie et physiopathologie des voies biliaires grâce au contrôle de l'angiographie intraveineuse. — *Mémoire pour le titre d'assistant étranger*, Paris 1954.
- BARAG, BUSSON, CAROLI, COTTET, M^{me} GILLES, JOUAN, JOURDE, LE CANUET, LEDOUX, LEHMANN (R.), NEMOURS-AUGUSTE, PORCHER, SARACCA, SAUVEGRAIN. — Colloque sur l'angiographie intraveineuse. — *Rev. Méd. Chir. Mal. Foie, Rate et Pancréas*, 29, p. 35, 1954.
- BETOULIERES (P.), PELISSIER (M.), BELTRANDO (L.), GENDRE (R.) et LONJON (J.). — La cholangiographie intraveineuse. — *Soc. Méd. Hôp. Alger*, 1^{er} juin 1954.
- CHABARDES (J.). — Contribution à l'étude de la cholangiocystographie par voie veineuse. — *Thèse Montpellier*, 1953-1954.

- DELHON (J.). — La cholangiographie par voie intraveineuse. Son intérêt dans l'étude du fonctionnement hépato-biliaire. — *Thèse Montpellier*, 1955.
- TARIS (A.). — Contribution à l'étude des voies biliaires pathologiques par injection i.v. de Théophylline au cours de la cholangiocholécystographie. — *Thèse de Bordeaux*, 1955.
- ORLOFF (T.-L.), SKLAROFF (D.-M.), COHEN (E.-M.) et GERSHEN-COHEN (J.). — Cholédoduographie intraveineuse avec un nouveau moyen de contraste : la « Cholografin ». — *Radiology*, 62, p. 868, 1954.
- BERK (J.-E.) KARNOFSKY (R.-E.) et Coll. — Cholécystographie et cholangiographie intraveineuse. — *Am. J. Med. Sc.*, 227, p. 361, 1954.
- SAMUEL (E.), GLUCKMAN (J.) et BARLOW (J.). — Estimation de la fonction hépatique par la cholangiographie. — *Lancet*, p. 13, 1955.
- BOURDON (R.) et HUMMEL. — L'opacification biliaire par voie veineuse. — *E.M.C. Radiodiagnostic IV* 33.555 C10, page 2 b.
- HORNYKIEWYTSC (Th.). — Intravenöse cholangiographie. — *Ed. Georg. Thieme, Stuttgart*, 1956.
- JUTRAS (A.). — La cholégraphie endoveineuse : nouveaux aspects de la physiologie biliaire. — *Union méd. Canada*, 83, p. 1349, 1954.
- STECHE (W.). — A propos des phénomènes de stratification et de résorption vésiculaire au cours de l'emploi de la Biligrafine. — *Fortch. a. d. Geb. d. Roentgen.*, 83, p. 9, 1955.
- ANACKER. — Processus de remplissage et d'évacuation des voies biliaires. — *Fortch. a. d. Geb. d. Roentgen.*, 81, p. 143, 1954.
- BILLON (H.), FROMMHOLD (W.), OEFF (K.) et SCHUTZ (W.). — Recherches sur la répartition et l'excrétion de Bilisélectan et Biligrafin radioactifs chez l'homme. — *Arzt. Wschrft.*, 10, p. 574, 1955.
- LORIN (P.) et DEAK (J.). — Est-ce que le Biligrafin permet d'évaluer la concentration de la vésicule biliaire ? — *Fortch. a. d. Geb. d. Roentgen.*, 85, p. 207, 1956.
- THEANDER (G.). — Sur la visualisation des cavités rénales dans la cholécystographie. — *Acta radiologica*, 45, p. 283, 1956.

BILIGRAFIN FORT

- KIMBEL (K.-H.), BORNER (W.) et HEISE (E.). — Recherches avec le Biligrafin radioactif. — *Fortch. a. d. Geb. d. Roentgen.*, 83, p. 1 à 9, 1955.
- NADAL (R.), PICHARD (R.) et TOURNEUX (A.-J.). — Les indications nouvelles de la cholangiographie veineuse avec les hexa-iodés concentrés. — *Sem. Hôp.*, 31, 1955.
- BERK (J.-E.), MELLINS (H.-Z.) et BRODIE (M.). — L'utilisation de l'iodopamide méthylglucamine (Cholografine forte) comme moyen de contraste pour la cholangiographie intraveineuse. — *Am. J. Med. Sc.*, 231, p. 289, 1956.

Travaux originaux sur le T.P.B. marqué.

- SEEDORF (E.-E.), POWELL (W.-N.), GREENLEE (R.-G.) et HARTMANN (J.-T.). — Priodax et pseudo-albuminurie. — *Radiology*, 55, p. 740, 1950.
- SEEDORF (E.-E.), POWELL (W.-N.), GREENLEE (R.-G.) et DYSART (D.-N.). — Pseudo-albuminurie suivant l'administration de Monophen et de Priodax. — *Radiology*, 59, p. 422, 1952.

- SEEDORF (E.-E.), POWELL (W.-N.), GREENLEE (R.-G.) et DYSART (D.-N.). — Télé-paque et pseudo-albuminurie. — *J.A.M.A.A.*, 152, p. 1332, 1953.
- HOULOUBEK (J.-E.), CARREL (W.-H.) et RILEY (G.-M.). — Evaluation d'une pseudo-albuminurie suivant la cholécystographie dans 76 cas. — *J.A.M.A.A.*, 153, p. 1018, 1953.
- MEANS (J.-H.). — Comparaison des tests de la fonction thyroïdienne. — *Bull. New-York Ac. Med.*, 26, p. 583, 1950.
- EPSTEIN (B.-S.), NATELSON (S.) et KRAMER (B.). — Une nouvelle série de composés radiopaques. I. Structure chimique, voies d'excrétion et usages radiographiques. — *Am. J. Roentgen*, 56, p. 201, 1946.
- HOPPE (J.-O.) et ARCHER (S.). — Rapport de la structure chimique et de la concentration biliaire dans la cholécystographie expérimentale. — *Féd. proc.*, 8, p. 303, 1949.
- HOPPE (J.-O.) et ARCHER (S.). — Les dérivés de l'acide aryltriiodoalcanoïque comme milieux cholécystographiques. — *Fed. Proc.*, 10, p. 310, 1951.
- GUERBET (A.). — Conditions physiques et chimiques d'excrétion des moyens de contraste par la bile. — *Non publié*.
- FAIVRE (J.-M.). — Possibilité d'une simplification de la technique de l'urographie intra-veineuse avec un nouvel opacifiant triodé. — *Mémoire pour le Certificat d'Etudes spéciales d'Electroradiologie*, Paris, 1955-1956.
- MAY (F.) et SHILLER (M.). — L'Urografin, nouveau moyen de contraste pour l'urographie excrétoire. — *Med. Klin.*, 49, p. 1388, 1954.
- BENNHOLD (H.), OTTH et WIECH (M.). — Sur les différentes liaisons avec les protéines du sérum des substances qui traversent le foie ou le rein. — *Deutsche Med. Wschr.*, 75, p. 11, 1950.
- FROMMHOLD (W.). — Etude critique à propos des examens « comparatifs » effectués avec les nouveaux opacifiants biliaires. — *Röntgenblätter*, 8, p. 225, 1955.
- STIRRET (L.A.) et YUHL (E.I.). — Nouvelle méthode pour déterminer la fonction vésiculaire. — *Arch. of Surgery*, 68, p. 412, 1954.
- LEBON (J.), CLAUDE (R.), DURAND (M.) et FLOURENS (R.). — Etude comparative de cholécystographies itératives chez un même sujet. — *J. de Radiol. et Electrol.*, 36, p. 504, 1955.
- WALLINGFORD (V.-H.). — Le développement des composés organiques comme moyens de contraste radiologiques. — *J. Am. Pharm. As. (Scientific Ed.)*, 42, p. 721, 1953.
- NEUHAUS (D.), CHRISTMAN (A.-A.) et LEWIS (H.-B.). — Evaluation de quelques composés organiques comme moyens de contraste radiologiques. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 78, p. 313, 1951.
- COTTET (J.), LAVERGNE (G.-H.), LEHMANN (R.) et LE RUDULIER (J.-L.). — Confrontations de résultats biligraphiques et biologiques. — *Rev. Intern. Hépatologie* 7, p. 305, 1957.
- UHLENBRUCK (P.). — *Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med.*, 60, p. 688, 1954.
- HOLMDAHL (K.-H.). — Cholécystographie pendant la lactation. — *Acta Radiologica*, 45, p. 305, 1956.
- MILHAUD (G.), LE CANUET (R.), MARTIN (L.), AUSSAGE (J.) et LE RUDULIER (J.-L.). — Exploration vésiculaire à l'aide d'acide (2-4-6-triiodo-phénoxy) Butyrique marqué à l'iode 131. — *Presse Médicale* (sous presse).

Vu :

Le président du Jury

Signé : A. LEMAIRE

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Université,

Signé : J. SARRAIHL

Vu :

Le Doyen,

Signé : L. BINET

